

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 770**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015 PCT/EP2015/001114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185208**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015 E 15725235 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3149005**

54 Título: **Derivados de amida de compuestos de 1-oxa-4,9-diazaespiro undecano que tienen actividad multimodal contra el dolor**

30 Prioridad:

02.06.2014 EP 14382208

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

17.08.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VIRGILI-BERNADO, MARINA;
ALONSO-XALMA, MONICA;
ALEGRET-MOLINA, CARLOS;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN y
MERCE-VIDAL, RAMON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 678 770 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

Derivados de amida de compuestos de 1-oxa-4,9-diazaespiro undecano que tienen actividad multimodal contra el dolor

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos con actividad farmacológica dual contra tanto el receptor sigma (σ) como el receptor opioide μ (MOR u opioide mu) y más particularmente a derivados de diazaespiroundecano que presentan esta actividad farmacológica, a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El control adecuado del dolor constituye un reto importante, debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad en muchos casos proporcionan únicamente mejoras moderadas, lo cual hace que muchos pacientes no experimenten alivio [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226-2235 (2011)]. El dolor afecta a una gran proporción de la población con una prevalencia estimada de aproximadamente un 20% y su incidencia, en particular en el caso de dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como la depresión, ansiedad e insomnio, las cuales producen pérdidas importantes asociadas con la productividad y cargas socioeconómicas [Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]. Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan de ser idóneos en lo que respecta a su índice de seguridad. Todos ellos presentan una eficacia limitada y diversos efectos secundarios que imposibilitan su uso, especialmente en los estados crónicos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, se dispone de pocas clases de terapias para el tratamiento del dolor y los opioides se encuentran entre los más eficaces, especialmente a la hora de tratar estados de dolor intenso. Actúan a través de tres tipos diferentes de receptores opioides (μ , κ y γ) los cuales son receptores acoplados a proteínas G transmembrana (GPCR, por sus siglas en inglés). No obstante, la principal acción analgésica se atribuye a la activación del receptor opioide μ (MOR). Sin embargo, la administración general de agonistas de MOR está limitada debido a sus importantes efectos secundarios tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia, emesis y dependencia física [Meldrum, M.L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Progress in Pain Research and Management, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003]. Además, los agonistas de MOR no son idóneos para tratar el dolor crónico según indica la efectividad reducida de la morfina contra afecciones de dolor crónico. Esto ha sido demostrado especialmente para las afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio, en comparación con su elevada potencia contra el dolor agudo. El descubrimiento de que el dolor crónico puede provocar una reducción de MOR puede ofrecer una base molecular para la relativa carencia de eficacia de la morfina en los casos de tratamiento a largo plazo [Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies*. Eur J Pain 9, 113-6 (2005)]. Es más, el tratamiento prolongado con morfina puede provocar tolerancia a sus efectos analgésicos, muy probablemente debido a la reducción de MOR inducida por el tratamiento, la internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia de esto, el tratamiento a largo plazo puede generar incrementos sustanciales de la dosis con el fin de mantener un alivio del dolor satisfactorio desde un punto de vista clínico, pero el estrecho margen terapéutico de los agonistas de MOR provoca finalmente efectos secundarios inaceptables y un cumplimiento bajo por parte del paciente.

El receptor sigma-1 (σ_1) se descubrió hace 35 años y al principio se asignó a un subtipo nuevo de la familia de opioides, pero posteriormente y sobre la base de los estudios de los enantiómeros de SKF-10,047, se estableció su naturaleza independiente. El primer vínculo del receptor σ_1 con la analgesia fue establecido por Chien y Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett*. 190, 137-9 (1995)], que lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, basándose en el descubrimiento de que los agonistas del receptor σ_1 contrarrestaban la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 , tales como el haloperidol, la fomentaban.

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor σ_1 desempeña una función clara en el tratamiento del dolor [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol*, 716, 78-93 (2013)]. El desarrollo de ratones con el receptor σ_1 desactivado, los cuales no muestran ningún fenotipo obvio y perciben estímulos sensoriales de forma normal, fue un hito clave en esta labor. Se comprobó que en las afecciones fisiológicas las respuestas de los ratones con el receptor σ_1 desactivado a estímulos mecánicos y térmicos no se podía diferenciar de la de los ratones genéticamente intactos pero se demostró que presentaban una resistencia mucho mayor a desarrollar comportamientos debidos al dolor que los ratones genéticamente intactos cuando se tenía en cuenta la hipersensibilidad. Por consiguiente, en los ratones con el receptor σ_1 desactivado la capsaicina no

indujo hipersensibilidad mecánica, se redujeron ambas fases del dolor inducido por formalina y se atenuaron fuertemente la hipersensibilidad al frío y mecánica tras la ligadura parcial del nervio ciático o tras el tratamiento con paclitaxel, que son modelos de dolor neuropático. Muchas de estas acciones se confirmaron utilizando antagonistas del receptor σ_1 y propiciaron la promoción de un compuesto, S1 RA, a ensayos clínicos para el tratamiento de estados de dolor diferentes. El compuesto S1 RA ejerció una reducción sustancial del dolor neuropático y del estado anhedónico tras una lesión nerviosa (es decir, afecciones de dolor neuropático) y, tal como se ha demostrado en un modelo de autoadministración instrumental, los ratones con lesiones nerviosas, pero que no eran ratones sometidos a una intervención simulada, adquirieron la respuesta instrumental para obtenerlo (supuestamente para conseguir aliviar el dolor), lo cual indica que el antagonismo del receptor σ_1 alivia el dolor neuropático y también hace frente a algunas enfermedades concomitantes (es decir, la anhedonia, un síntoma fundamental de la depresión) relacionadas con estados de dolor.

El dolor es multimodal en naturaleza, debido a que en casi todos los estados de dolor participan diversos mediadores, vías de señalización y mecanismos moleculares. Por consiguiente, las terapias monomodales no consiguen proporcionar un alivio completo del dolor. En la actualidad, la combinación de terapias existentes es una práctica clínica habitual y se están realizando numerosos esfuerzos centrados en evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en ensayos clínicos [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J. Pain* 12, 157-166 (2011)]. Por ende, se necesitan con urgencia agentes terapéuticos innovadores para satisfacer esta necesidad médica no cubierta.

Tal como se ha mencionado previamente, los opioides se encuentran entre los analgésicos más potentes pero también son responsables de diversos efectos secundarios los cuales limitan considerablemente su uso.

Por lo tanto, se sigue necesitando descubrir compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor, que sean eficaces y además presenten la selectividad deseada, y que tengan unas propiedades de "accesibilidad farmacológica" buenas, es decir, unas buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Así pues, el problema técnico se puede formular por lo tanto como el descubrimiento de compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor.

En vista de los resultados existentes de las terapias y prácticas clínicas disponibles en la actualidad, la presente invención ofrece una solución al combinar en un solo compuesto la unión a dos receptores diferentes relevantes para el tratamiento del dolor. Esto se consiguió principalmente proporcionando el compuesto de acuerdo con la invención que se une tanto al receptor opioide μ como al receptor σ_1 .

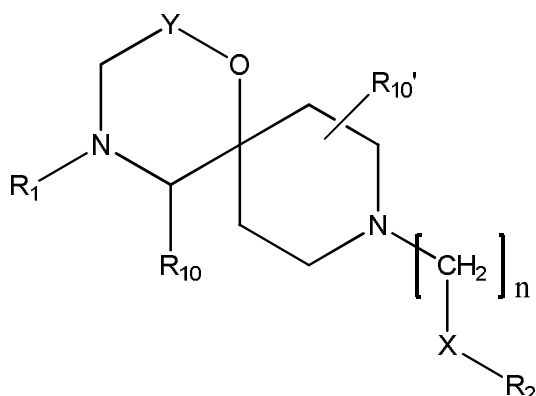
COMPENDIO DE LA INVENCION

En esta invención, se identificó una familia de derivados de diazaespiroundecano estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , una realización muy preferida es que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

La invención se refiere en un aspecto principal a un compuesto de fórmula general (I),



(I)

donde R^1 , R^2 , R^{10} , $R^{10'}$, X, Y, y n son como se definen a continuación en la descripción detallada.

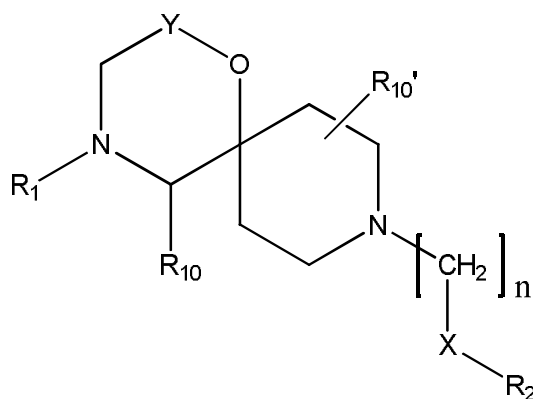
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a una familia de derivados de diazaespiroundecano estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.
- 10 La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.
- Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , es una realización preferida que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.
- 15 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema en el que se basa la presente invención se puede resolver utilizando un método analgésico equilibrado multimodal en el que se combinan dos actividades sinérgicas diferentes en un único fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen al receptor opioide μ y al receptor σ_1), de este modo se incrementa la analgesia opioide a través de la activación de σ_1 sin incrementar los efectos secundarios no deseables. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor σ_1 , de modo que el
- 20 componente de unión al receptor σ_1 actúe como adyuvante intrínseco del componente de unión a MOR.
- Esta solución ofrecía la ventaja de que los dos mecanismos se complementen el uno al otro con el fin de tratar el dolor y el dolor crónico utilizando dosis necesarias menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero evitando los eventos adversos de los agonistas del receptor opioide μ .
- 25 Un compuesto dual que es capaz de unirse tanto al receptor opioide μ como el receptor σ_1 presenta un potencial terapéutico muy valioso ya que se obtiene una analgesia excepcional (incrementada en comparación con la potencia del componente opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (un mayor margen de seguridad en comparación con el del componente opioide solo) frente a las terapias opioides existentes.
- 30 Convenientemente, los componentes duales de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 y agonismo del receptor opioide μ . Cabe destacar, sin embargo, que ambas funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen según su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto dual se deben tener en cuenta dentro de un margen relativamente amplio.
- Un antagonista de uno de los receptores nombrados bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.
- 35 Un agonista de uno de los receptores nombrados incrementa la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas totales o agonistas parciales.

Además, los dos mecanismos se complementan el uno al otro ya que los agonistas de MOR solamente son marginalmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 presentan efectos excepcionales en modelos de dolor neuropático preclínicos. Así pues, el componente del receptor σ_1 aporta acciones analgésicas excepcionales en el dolor resistente a opioides. Por último, el método dual presenta ventajas claras frente a los agonistas de MOR en el tratamiento del dolor crónico, ya que se necesitarían dosis menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero no de los eventos adversos de los agonistas de MOR.

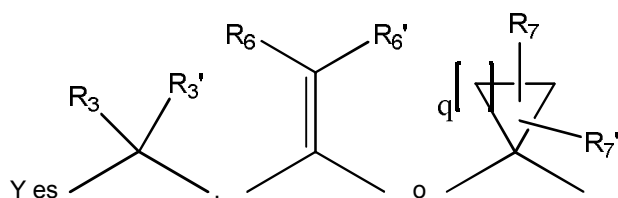
Otra ventaja del uso de ligandos múltiples diseñados es un menor riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas en comparación con los cócteles o fármacos multicomponente, lo cual supone que las propiedades farmacocinéticas sean más simples y que se produzca menos variabilidad entre los pacientes. Además, este método puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y aumentar la aplicación terapéutica en lo que respecta a los fármacos monomecanísticos al hacer frente a etiologías más complejas. También se contempla como un modo para mejorar el producto de I+D obtenido utilizando el método de “un fármaco-una diana”, que ha sido cuestionado durante los últimos años [Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. J. Med. Chem, 56, 1197-1210 (2013)].

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

donde



n es 1, o 2

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, -O- o -C(R₄R₄)-;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquiheterocíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o alquilarilo sustituido o no sustituido,

R_4 es hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NR_9R_9''$, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

5 R_4' es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido; alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8'$;

10 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

15 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

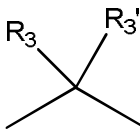
R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

20 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 Se debe tener en cuenta que "o una de sus sales correspondientes" también significa "o una de sus sales farmacéuticamente aceptables correspondiente". Esto también aplica a las realizaciones que se describen debajo y a los usos de la "sal" que es de esta forma equivalente a una "sal farmacéuticamente aceptable".

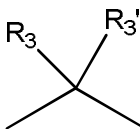
En una realización, se aplica la siguiente condición:



cuando Y es siendo R_3 y R_3' hidrógeno, siendo R_1 $C(O)R_5$, y

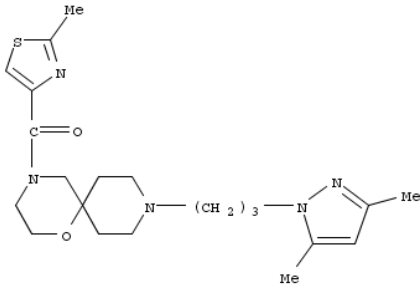
30 siendo $-(CH_2)_n-X-R_2$ alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

En una realización, se aplica la siguiente condición:

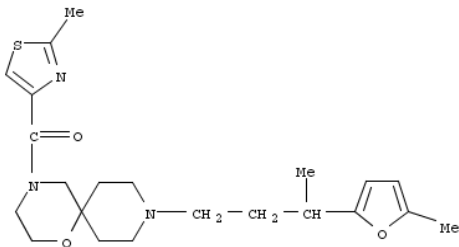


cuando Y es siendo R_3 y R_3' hidrógeno, siendo R_1 $C(O)R_5$, y X no siendo $-C(R_4R_4')$, entonces n sería 2.

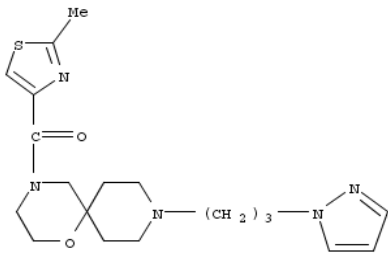
En una realización, se excluyen adicionalmente uno o más de los siguientes compuestos:



y/o

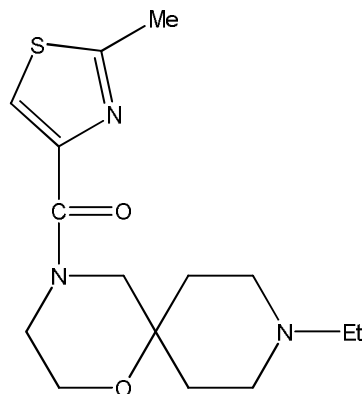


y/o



5

y/o



En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, p. ej., -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos

también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH , etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "alquilo" se refiere a alquilo C_{1-8} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere a alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo o butilo.

- 5 Se sobreentiende que el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej., $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alqueno" se refiere a alqueno C_{2-10} o alqueno C_{2-8} como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alqueno C_{2-6} como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere a alqueno C_{2-4} como etileno, propileno o butileno.

- 10 Se sobreentiende que el término "alquino" se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos tales como, por ejemplo, $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquino" se refiere a alquino C_{2-10} o alquino C_{2-8} como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquino C_{2-6} como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquino C_{2-4} como etino, propino, butino, pentino o hexino.

- 15 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos (sin un heteroátomo en el anillo) saturados o insaturados (pero no aromáticos), que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Además, cicloalquilo C_{3-4} representa cicloalquilo C_3 o C_4 , cicloalquilo C_{3-5} representa cicloalquilo C_3 , C_4 o C_5 , cicloalquilo C_{3-6} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 o C_6 , cicloalquilo C_{3-7} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 o C_7 , cicloalquilo C_{3-8} representa cicloalquilo C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 o C_8 , cicloalquilo C_{4-5} representa cicloalquilo C_4 o C_5 , cicloalquilo C_{4-6} representa cicloalquilo C_4 , C_5 o C_6 , cicloalquilo C_{4-7} representa cicloalquilo C_4 , C_5 , C_6 o C_7 , cicloalquilo C_{5-6} representa cicloalquilo C_5 o C_6 y cicloalquilo C_{5-7} representa cicloalquilo C_5 , C_6 o C_7 . Algunos ejemplos son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo. Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o se refiere a cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; o es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

- 20 En relación con alquilo, alqueno, alquino y O-alquilo, -a menos que se defina de otro modo- se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "sustituido" se refiere al reemplazo de al menos un radical de hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), $\text{NR}_9\text{R}_9''$, SR_9 , $-\text{S}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, OR_9 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi u -O-alquilo C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OR_9 o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_9 , R_9' , R_9'' y R_9''' , como se han definido anteriormente, y en el caso en que radicales R_1 a R_{10} diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I''', estos pueden ser iguales o diferentes. Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen tres hidrógenos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF_3 , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Cuando están presentes simultáneamente diferentes radiales R_1 a R_{10} en la Fórmula I, I' o I''' pueden ser idénticos o diferentes.

- 25 Más preferentemente en relación con alquilo, alqueno, alquino u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención en que cualquier alquilo, alqueno, alquino u O-alquilo que está sustituido se sustituye por uno o más halógenos (F, Cl, Br, I), $\text{NR}_9\text{R}_9''$, SR_9 , $-\text{OR}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi u -Oalquilo C_{1-4} está insustituido o sustituido por uno o más de OR_9 o halógeno (F, Cl, I, Br), donde R_9 , R_9' , R_9'' y R_9''' son según se definió anteriormente, y en donde cuando los radicales R_1 a R_{10} están simultáneamente presentes en las Fórmulas I a I''' pueden ser idénticos o diferentes.

- 30 Más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono es posible con los mismos sustituyentes o con sustituyentes diferentes. Esto incluye por ejemplo 3 hidrógenos reemplazados en el mismo átomo C, como en el caso de CF_3 , o en lugares diferentes de la misma molécula, como en el caso de p. ej., $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

- 35 En el contexto de la presente invención, se sobreentiende que haloalquilo significa un alquilo que está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$. En el contexto de la presente invención, se sobreentiende que haloalquilo significa preferentemente alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno que representa alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son por tanto, preferentemente, metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$, y $-\text{CF}_3$.

En el contexto de la presente invención, se sobreentiende que haloalcoxi significa un -O-alquilo que está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, por ejemplo, -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCHCl₂, -OCHF₂, -OCCl₃, -OCF₃ y -OCH₂-CHCl₂. En el contexto de la presente invención, se sobreentiende que haloalquilo significa preferentemente -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno que representa alcoxi C1, C2, C3 o C4 sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son por tanto, preferentemente, O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCHCl₂, -OCHF₂, y -OCF₃.

Se sobreentiende que el término "arilo" se refiere a sistemas anulares con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en solamente uno de los anillos. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo o antracenilo, preferentemente se refiere a fenilo.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquil-arilo" se refiere a un grupo arilo (véase lo anterior) que está conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente, alquil-arilo se refiere a bencilo (es decir: -CH₂-fenilo).

En el contexto de esta invención, alquilheterociclilo se sobreentiende que se refiere a un grupo heterociclilo (ver debajo) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente, alquilheterociclilo es -CH₂-piridina.

En el contexto de esta invención alquilocicloalquilo se sobreentiende que se refiere a un grupo cicloalquilo (ver arriba) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente, alquilocicloalquilo es -CH₂-ciclopropilo.

En un sentido más general, se sobreentiende que un radical o grupo heterociclilo se refiere a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces. Los ejemplos incluyen heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina. Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "heterociclilo" se define como un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Los ejemplos preferidos incluyen imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, indeno, 2,3-dihidroindeno, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolino, indolino, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazino, pirrolo[2,3b]piridino, quinolino, isoquinolino, ftalazino, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina, morfolino, tiazol, tetrahidropirano, o piperidino.

En un sentido más específico, un radical o grupo heterociclilo (también denominado de aquí en adelante heterociclilo) se sobreentiende que hace referencia a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o no saturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico puede también sustituirse una o varias veces.

Los ejemplos incluyen heterociclilos no aromáticos tal como tetrahidropirano, oxazepano, morfolina, piperidina, pirrolidina como también heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, tiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol y quinazolina.

Los subgrupos dentro de los heterociclilos según se entiende en la presente incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- El heteroarilo (es equivalente a los radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona a partir de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;

- el heterociclilo no aromático es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo, donde este anillo o estos anillos no es o no son aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos, donde este anillo o dos anillos no es o no son aromáticos, contiene uno o más

heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona a partir de oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina y pirrolidina.

5 Preferentemente en el contexto de esta invención heterociclilo se define como un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

10 Ejemplos preferidos de heterociclilos incluyen oxazepam, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofeno, indol, bencimidazol, pirrolo[2,3b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepam y pirrolidina.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término oxopirrolidina significa pirrolidin-2-ona.

20 En conexión con los heterociclilos aromáticos (heteroarilos), heterociclilos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema anular entra dentro de dos o más de las definiciones de ciclos anteriores en forma simultánea, entonces el sistema anular se define primero como un heterociclilo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un arilo si contiene al menos un ciclo arilo. Si no hay arilo presente, entonces el sistema anular se define como un cicloalquilo si al menos un hidrocarburo cíclico no aromático está presente.

25 Preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico.

Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico.

Preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico.

Preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico.

30 En relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende que el término "sustituido" - a menos que se defina de otro modo - se refiere a la sustitución del sistema anular del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, NR₉C(O)R₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(O)NR₉R₉^m, -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉, =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉R₉^m; NR_xR_y, siendo R_x y R_y independientemente bien H o bien un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C₁₋₆ (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R₉, R₉^m, R₉^m y R₉^m como se han definido anteriormente, y en el caso en que radicales R₁ a R₁₀ diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I^m, estos pueden ser iguales o diferentes.

45 Aún más preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) y heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de la presente invención que el término sustituido se refiere a cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido que está sustituido por uno o más de halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, NR₉C(O)R₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(O)NR₉R₉^m, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉, =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉R₉^m; -O-alquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -alquilo C₁₋₄ estando no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R₉, R₉^m, R₉^m y R₉^m como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R₁ a R₁₀ diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I^m, estos pueden ser iguales o diferentes.

Aún más preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de la presente invención que el término

5 sustituido se refiere a cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido por uno o más de halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_{9''}$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$; $-O$ -alquilo C_{1-4} que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), $-CN$, o $-O$ -alquilo C_{1-4} estando no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_9 , R_9' , R_9'' y R_9''' como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R_1 a $R_{10'}$ diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I''', estos pueden ser iguales o diferentes.

Además de las sustituciones mencionadas anteriormente en conexión con cicloalquilo, o heterociclilo específicamente heterociclilo no aromático, sustituido también se entiende, a menos que se indique lo contrario, como que hace



referencia a la sustitución del sistema anular del cicloalquilo o, heterociclilo no aromático con $O=O$.

10 El término "grupo de partida" hace referencia a un fragmento molecular que se aparta de un par de electrones en el clivaje de enlace heterolítico. Los grupos de partida pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos de partida aniónicos comunes son haluros tales como Cl^- , Br^- , y I^- y ésteres de sulfonato, tales como tosilato (TsO^-) o mesilato.

15 Se debe sobreentender que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la que asume una forma iónica o está cargado y está acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Este término también incluye complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos a través de interacciones iónicas.

20 En el contexto de esta invención, la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (en la mayoría de los casos quiere decir que no es tóxica - especialmente no provocada por el contraión) si se utiliza de forma adecuada para un tratamiento especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos o se aplica a estos.

25 Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención - normalmente un ácido (desprotonado) - como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente - especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas y también aquellas con NH_4 , pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

30 Las sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención como catión con al menos un anión que sea tolerado fisiológicamente - especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Esta expresión también incluye en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que sean tolerados fisiológicamente - especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

35 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma cristalina o en forma de compuestos libres como una base o ácido libre.

40 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. Los métodos de solvatación por lo general son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados por los solvatos farmacéuticamente aceptables. Se debe sobreentender que el término "solvato" de acuerdo con esta invención se refiere a cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto esté unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar). Los ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

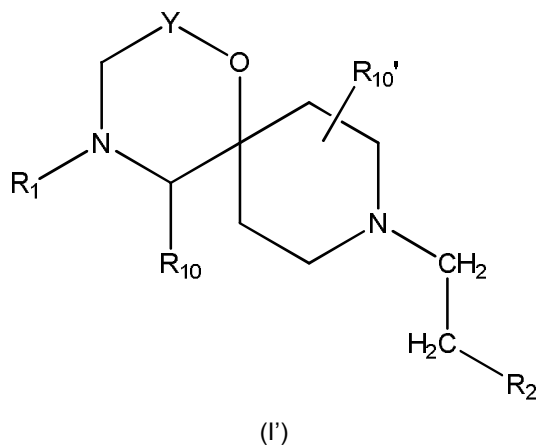
45 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos Derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales Derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes Derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estará familiarizados con ejemplos de métodos muy

conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design y Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

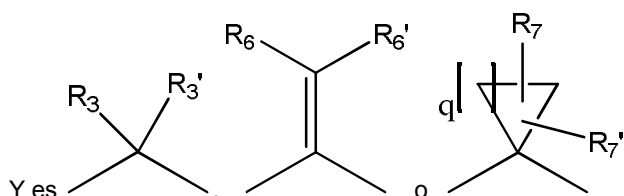
A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos con las estructuras de la presente salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N quedan contemplados por el alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales o solvatos de los compuestos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. La expresión "forma farmacéuticamente aceptable" quiere decir que, *inter alia*, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y sin incluir ningún material considerado tóxico en niveles posológicos normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacéutica son preferentemente superiores a un 50%, más preferentemente superiores a un 70%, aún más preferentemente superiores a un 90%. En una realización preferida, es superior a un 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales. Esto también se aplica a sus solvatos o profármacos.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I',



donde



q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R_{8'};

R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

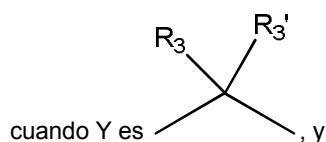
5 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

10 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

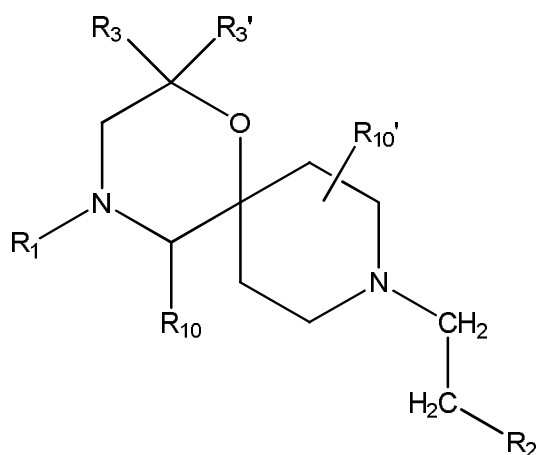
15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización aplicada a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I', se aplican las siguientes condiciones:



$-(CH_2)_2-R_2$ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I'',



(I'')

donde

R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$;

25 R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

30 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido;

alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8'$;

5 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

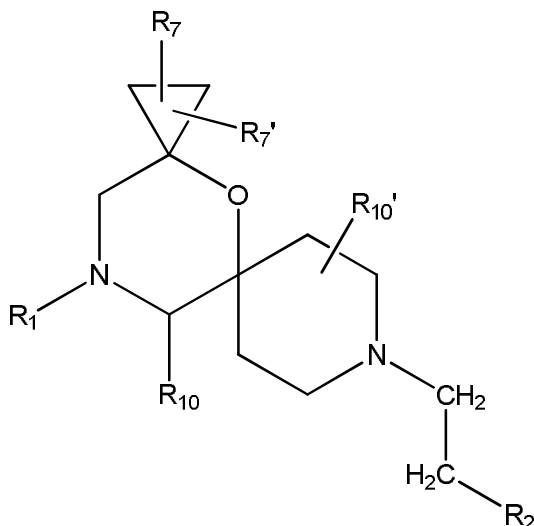
R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización (aplicada a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I"), se aplican las siguientes condiciones:

20 cuando $-(CH_2)_n-X-R_2$ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', el compuesto es un compuesto de acuerdo con la Fórmula I''',



(I''')

25 donde

R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$;

R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,

alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterocicilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8'$;

5

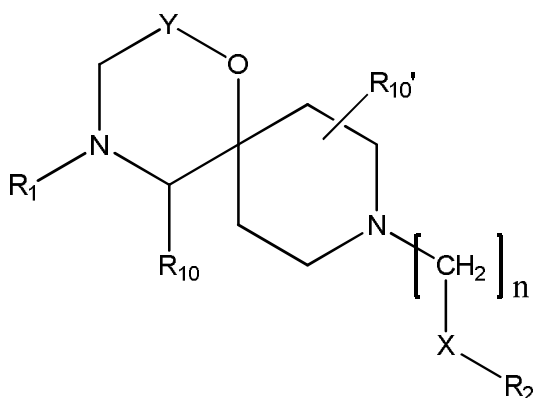
R₈ y R₈' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10

R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquilenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido u -O- alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

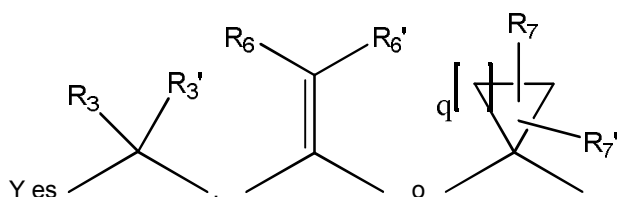
15

En una realización (REALIZACIÓN DA), el compuesto es un compuesto de la fórmula general (I),



20

donde



n es 1 o 2;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

25

R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$;

R₂ es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₃ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre

halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9''$;

5 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos, también en alquilarilo, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, y $-OR_9$;

10 R_4 es hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NR_9R_9''$ o heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R_4' es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

15 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_9R_9$, donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, y $-C(O)NR_9$;

20 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

25 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;

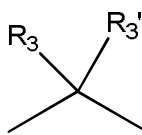
30 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

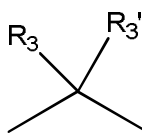
R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido u $-O$ -alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

35 donde los restos alquilo, alquenilo o alquinilo, si están definidos para R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y R_{10}' están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, $-haloalquilo$, $-haloalcoxi$ y $-NR_9R_9''$;

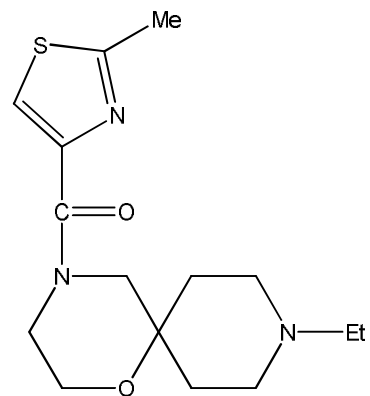
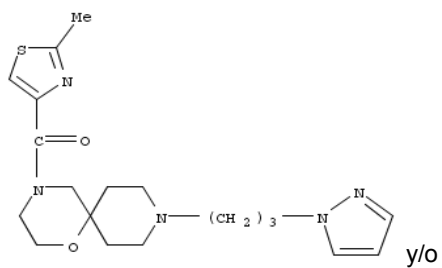
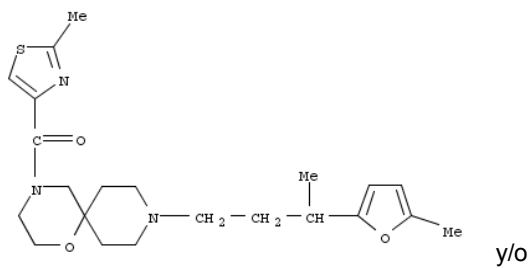
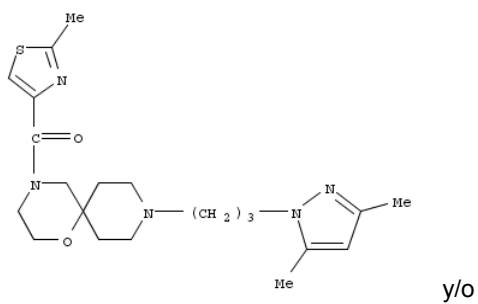
40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En la REALIZACIÓN DA se aplica la siguiente condición:

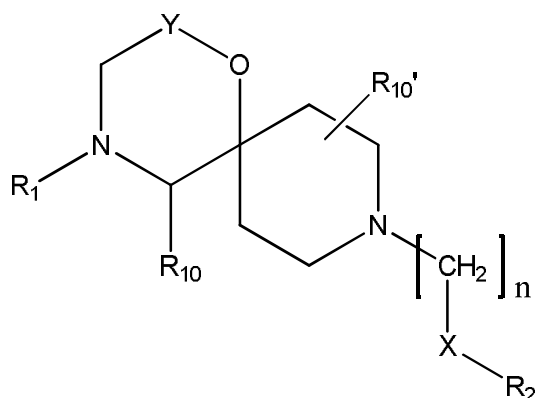


cuando Y es  siendo R_3 y R_3' hidrógeno, siendo R_1 $C(O)R_5$, y X no siendo $-C(R_4R_4)-$, entonces n sería 2.

En la REALIZACIÓN DA se excluyen preferentemente los siguientes compuestos:

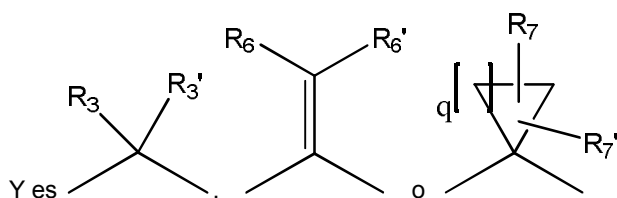


En una realización (REALIZACIÓN DB), el compuesto es un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

donde



5 n es 1 o 2;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, o -O-;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

10 R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, NR₉C(O)R₉^r, -NR₉S(O)₂R₉^r, -S(O)₂NR₉R₉^r, -NR₉C(O)NR₉R₉^m, -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉^r, =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉NR₉^r;

15 R₃ y R₃^r se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquiheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquiheterociclilo, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

20 R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉^r, -NR₉C(O)R₉^r, -NR₉R₉^m o heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R₄, es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

25 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquiheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R₈^r, donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquiheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, NR₉C(O)R₉^r, -NR₉S(O)₂R₉^r, -S(O)₂NR₉R₉^r, -NR₉C(O)NR₉R₉^m, -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, y -C(O)NR₉;

R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

5 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;

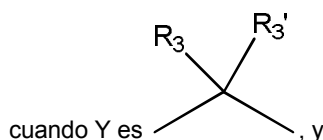
10 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ - alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

15 donde los restos alquilo, alqueno o alquino, si están definidos para R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y R_{10}' están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, $-haloalquilo$, $-haloalcoxi$ y $-NR_9R_9'''$;

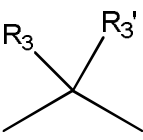
20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En la REALIZACIÓN DB se aplica la siguiente condición:

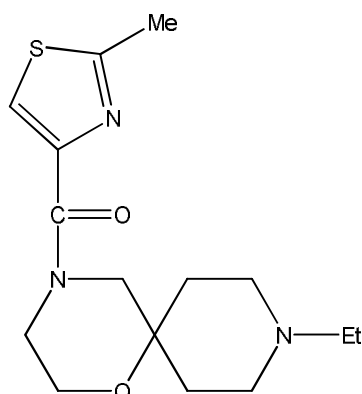


$-(CH_2)_n-X-R_2$ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

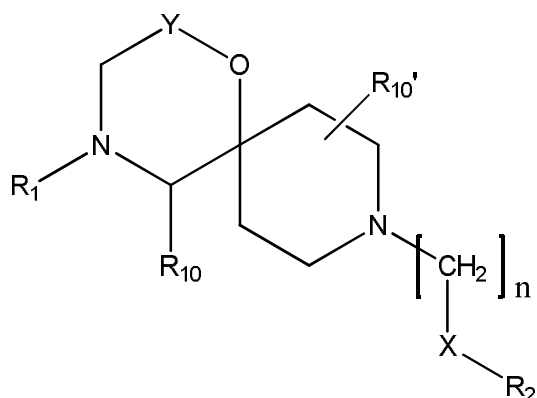
En la REALIZACIÓN DB se aplica la siguiente condición:

25 cuando Y es  siendo R_3 y R_3' hidrógeno, y siendo R_1 $C(O)R_5$, entonces n sería 2.

En la REALIZACIÓN DB se excluye preferentemente el siguiente compuesto;

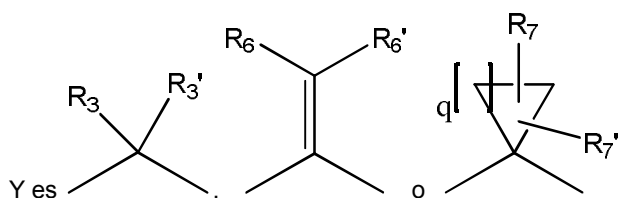


En una realización (REALIZACIÓN DC), el compuesto es un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

donde



5 n es 1 o 2;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, o -O-;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

10 R₂ es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉NR₉'';

15 R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

20 R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', -NR₉C(O)R₉', -NR₉R₉'', heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R₄, es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

25 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R₈', donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, y -C(O)NR₉;

R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

5 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;

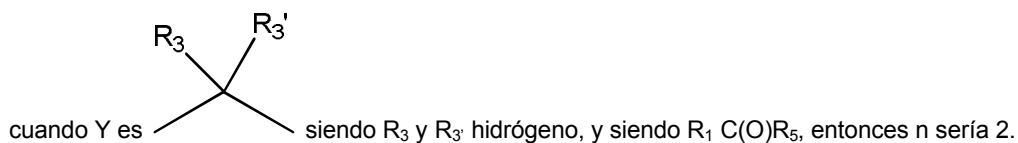
10 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido u $-O$ - alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

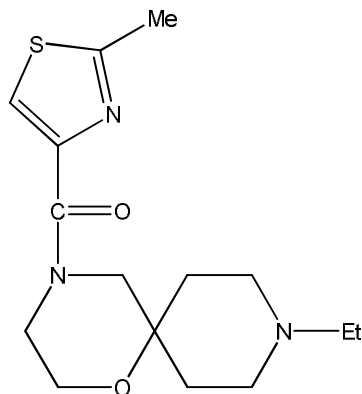
15 donde los restos alquilo, alqueno-o alquino, si están definidos para R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y R_{10}' están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, $-haloalquilo$, $-haloalcoxi$ y $-NR_9R_9'''$;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

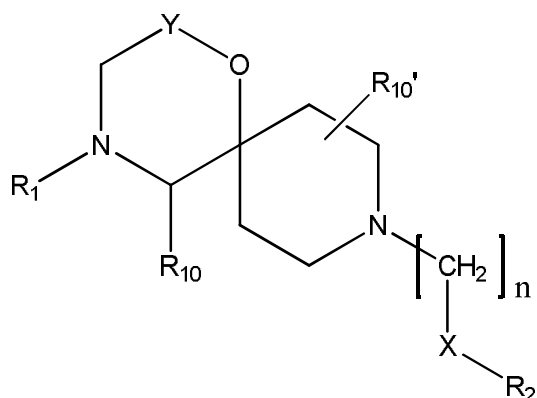
En la REALIZACIÓN DC se aplica la siguiente condición:



En la REALIZACIÓN DC se excluye preferentemente el siguiente compuesto:

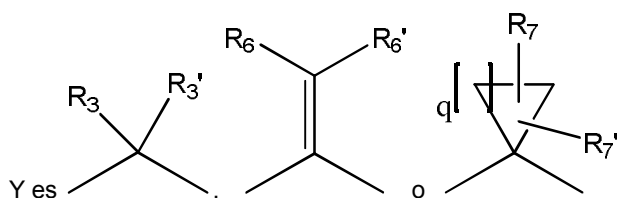


25 En una realización (REALIZACIÓN DD), el compuesto es un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

donde



Y es

5 n es 2;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, o -O-;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

10 R₂ es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉R₉';

15 R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquiheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquiheterociclilo, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

20 R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', -NR₉C(O)R₉', -NR₉R₉'', o heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R₄' es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

25 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquiheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R₈', donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquiheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, y -C(O)NR₉;

- R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;
- 5 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;
- 10 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;
- R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido u $-O$ -alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;
- 15 donde los restos alquilo, alqueno-o alquino, si están definidos para R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y R_{10}' están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, $-haloalquilo$, $-haloalcoxi$ y $-NR_9R_9'''$;
- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde
- R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$;
- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde
- 30 R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 35 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''' donde
- R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo-heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o alquilarilo sustituido o no sustituido;
- 40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' donde
- 45 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I,

- 5 R_4 es hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)R_9'$, $-NR_9R_9''$;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I el compuesto es un compuesto en el que

R_4 es hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)R_9'$, $-NR_9R_9'''$ o heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I donde

- 20 R_4 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 25 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''', donde

R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8'$;

- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 35 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I'''', donde

R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

- 40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes;

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''', donde

- 45 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

5 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''', donde

R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''', donde

15 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -O-alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, -O-alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I, donde

n es 1 o 2;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I'', donde

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

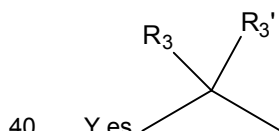
30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''', donde

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, -O- o -C(R₄R₄)-;

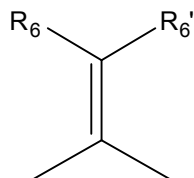
35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', donde



opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

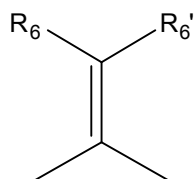
En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', donde



Y es

- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', donde

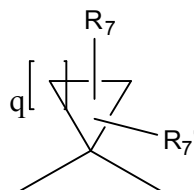


Y es

y R_6 y R_6' son hidrógeno

- 10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

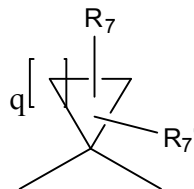
En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', donde



- 15 Y es

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 20 En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I', donde



Y es

donde $q=1$ y/o R_7 y R_7' son hidrógeno

- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅; preferentemente R₁ es C(O)R₅

y/o

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina, piperidina, tiazol, morfolino;

y/o

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es isopropilo;

y/o

el alquenilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo, más preferentemente fenilo;

y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

- el alquilo es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo; preferentemente el alquilo es metilo
- y/o
- 5 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo o isopropilo
- y/o
- 10 el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- 15 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- y/o
- 20 R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R_{9'}, -NR₉C(O)R_{9'}, -NR₉R_{9''} o heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;
- y/o
- 25 R_{4'} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; donde
- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo, más preferentemente fenilo;
- y/o
- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo;
- 30 preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- 35
- y/o
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;
- 40 y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

5 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterocicilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R₈, donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

10 y/o

15 el heterocicilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente el heterociclo

20 es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina;

y/o

el alquilo es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente el alquilo es metilo o etilo;

25 y/o

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo o isopropilo;

30 y/o

el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

35 y/o

40 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

y/o

45 R₆, R₆', R₇ y R₇' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, heterocicilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido; donde

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, 2-metilpropilo;

y/o

50 el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquínilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;

5 y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

10

15 y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

20

y/o

R₈ y R_{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; donde

25

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

30

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina; más preferentemente piridina;

35

40 y/o

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, isopropilo; más preferentemente metilo;

45 y/o

el alquénilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

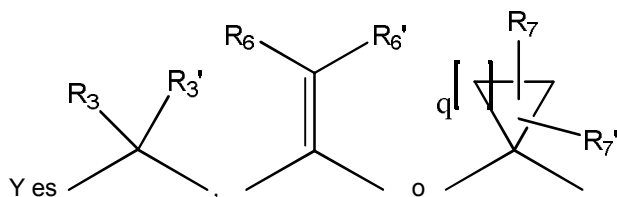
y/o

el alquínilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

50

- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 5 y/o
- R₉, R_{9'} y R_{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido mientras que R_{9'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc; donde
- 10 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; preferiblemente metilo;
- y/o
- 15 el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- 20 R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido; donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;
- 25 y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- 30 q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; preferentemente q es 1
- y/o
- n es 1, o 2, preferentemente n es 2
- y/o
- X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, -O- o -C(R₄R₄')-; preferentemente X es un enlace C(O)- o -C(O)O-;
- 35 y/o



opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que

R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$; preferentemente R_1 es $C(O)R_5$

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que

R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, donde

15 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

20 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferentemente, el

25 heterociclo es piridina, piperidina, tiazol, morfolino,

y/o

el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C_{1-6} es isopropilo;

30

y/o

el alquenilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

35 y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' el compuesto es un compuesto en el que

45 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, donde

el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo o isopropilo,

y/o

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

- 5 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' el compuesto es un compuesto en el que

- 15 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o alquilarilo sustituido o no sustituido, donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;

y/o

- 20 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo,
- 25 más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

- 30 el alquilo es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;

y/o

- 35 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo o isopropilo;

y/o

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

- 40 y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

- 45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I' o I'', el compuesto es un compuesto en el que R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido.

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I el compuesto es un compuesto en el que

R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', -NR₉C(O)R₉', -NR₉R₉'', donde

10 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I el compuesto es un compuesto en el que

20 R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', -NR₉C(O)R₉', -NR₉R₉'', heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido; donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;

y/o

25 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

35 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

40 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- 5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I el compuesto es un compuesto en el que
- R_4 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido; donde
- 10 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
y/o
- el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que
- 20 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquil-arilo sustituido o no sustituido, alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido y alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8$, donde
- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;
- 25 y/o
- 30 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el
- 35 heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina;
y/o
- el alquilo es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente el alquilo es metilo o etilo;
- 40 y/o
- el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo o isopropilo;
y/o
- 45 el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
y/o
- el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

- y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que
- R₆, R₆', R₇ y R₇' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido; donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;
- y/o
- el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;
- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto donde R₆, R₆', R₇ y R₇' son hidrógeno.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que
- R₈ y R₈' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido; donde

- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- 5 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina,
- 10 benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina; más preferentemente piridina;
- y/o
- 15 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, isopropilo; más preferentemente metilo;
- y/o
- el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- 20 y/o
- el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- 25 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que
- 35 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc; donde
- el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; preferiblemente metilo;
- y/o
- 40 el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros,
- 45 en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que

- R_{10} y $R_{10'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido; donde
- 5 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo;
- y/o
- el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- 10 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- 15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto donde R_{10} y $R_{10'}$ son hidrógeno.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', el compuesto es un compuesto en el que
- q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; preferentemente q es 1
- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la Fórmula general I, el compuesto es un compuesto donde
- n es 1, o 2, preferentemente n es 2
- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la Fórmula general I, el compuesto es un compuesto donde
- 30 X es un enlace, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_8-$, $-C(O)-$, $-O-$ o $-C(R_4R_4)-$; preferentemente X es un enlace;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En una realización preferida, R_1 es $C(O)R_5$.
- 35 En otra realización preferida, R_1 es $C(O)R_5$ mientras que R_5 se selecciona entre fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida y $-NR_8R_8$.
- En una realización preferida adicional, R_1 es $S(O)_2R_5$.
- En una realización preferida adicional, R_1 es $S(O)_2R_5$ mientras que R_5 se selecciona entre fenilo sustituido o no sustituido e isopropilo no sustituido.
- 40 En una realización preferida adicional, R_2 es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, tiazol sustituido o no sustituido, metilo no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, O -isopropilo no sustituido, morfina sustituida o no sustituida, o piperidina sustituida o no sustituida, más preferentemente, R_2 es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida;
- En otra realización, R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo e isopropilo.
- 45 En otra realización, R_3 es isopropilo mientras que R_3' es hidrógeno.

- En otra realización, R₃ es metilo mientras que R₃' es hidrógeno.
- En otra realización, R₃ y R₃' son ambos hidrógeno.
- En otra realización, R₄ y R₄' se seleccionan independientemente entre hidrógeno e hidroxilo, más preferentemente R₄ es hidroxilo mientras que R₄' es hidrógeno, aún más preferentemente R₄ y R₄' son ambos hidrógeno.
- 5 En otra realización, R₅ es fenilo sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, tiazol sustituido o no sustituido, metiltetrahidropirano, piperidina sustituida o no sustituida, metilciclopropilo, isopropilo, metilo, etilo, metilfenilo y metilpiridina; aún más preferentemente R₅ es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida.
- En otra realización, R₅ es -NR₈R₈'.
- 10 En otra realización, R₅ es fenilo sustituido o no sustituido.
- En otra realización, R₆ y R₆' son ambos hidrógeno.
- En otra realización, R₇ y R₇' son ambos hidrógeno.
- En otra realización, R₈ y R₈' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, fenilo, ciclopropilo y piridina, más preferentemente R₈ es fenilo, metilo, piridina o ciclopropilo mientras que R₈' es hidrógeno o metilo, aún más preferentemente R₈ es hidrógeno o metilo mientras que R₈' es piridina, más preferentemente R₈ es hidrógeno o metilo mientras que R₈' es ciclopropilo.
- 15 En otra realización, R₉, R₉' y R₉' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.
- En otra realización, R₁₀ y R₁₀' son ambos hidrógeno.
- En otra realización, q es 1.
- 20 En otra realización, n es 2.
- En otra realización, X es un enlace.
- En otra realización X es -C(O)-.
- En otra realización, X es -C(O)O-.
- En otra realización X es -C(R₄R₄')-, en donde R₄ es OH y R₄' es hidrógeno.
- 25 En otra realización, el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo; aún más preferentemente, el halógeno es flúor, o cloro.
- En otra realización, el haloalquilo es -CF₃.
- En otra realización, el haloalcoxi es -OCF₃.
- En una realización adicionalmente preferida, los compuestos de la fórmula general I se seleccionan entre

EJ.	Nombre químico
1	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
2	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
3	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
4	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-feniletanona
5	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-3-il)metanona
6	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-4-il)metanona
7	(4-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
8	(2-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
9	(2-fluorofenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
10	1-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
11	ciclopropil(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
12	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-4-il)metanona
13	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-2-il)metanona

14	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-5-il)metanona
15	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-3-il)etanona
16	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona
17	(3-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
18	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
19	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-2-il)etanona
20	2-ciclopropil-1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
21	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
22	(5-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
23	(5-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
24	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
24	(3-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
26	(5-fluoropiridin-3-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
27	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
28	(5-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
29	(5-cloropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
30	8-fenetil-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
31	12-[(5-cloropiridin-2-il)carbonil]-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
32	(3-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
33	(5-fluoropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
34	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
35	(5-cloropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
36	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
37	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
38	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
39	(9-(2-(5-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

40	6-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)nicotinonitrilo
41	(2-metil-9-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
42	(2-metil-9-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
43	(2-metil-9-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
44	(2-metil-9-(2-(3-nitropiridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
45	(9-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
46	(2-metil-9-(2-(2-nitropiridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
47	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2,6-difluorofenil)metanona
48	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
49	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2-fluorofenil)metanona
50	(9-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
51	(9-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
52	(9-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
53	(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
54	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-fluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
55	1-(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona
56	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(ciclopropil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
57	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
58	8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
59	(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
60	(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
61	(9-(2-hidroxi-2-feniletiletil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
62	(9-(2-metoxifenetiletil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
63	fenil(9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
64	9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
65	ciclopropil(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

66	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
67	N-metil-9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
68	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piperidin-1-il)metanona
69	fenil(9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
70	fenil(9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
71	fenil(9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
72	(2-metil-9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
73	(9-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
74	(2-metil-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
75	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)bencenosulfonamida
76	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
77	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)-N-metilbencenosulfonamida
78	(4-(2-(4-(5-cloropicolinoil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
79	(4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
80	(2-metil-9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
81	(2-metil-9-(2-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
82	(2-metil-9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
83	9-fenetil-4-(fenilsulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
84	4-(isopropilsulfonyl)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
85	(2-metil-9-(3-fenilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
86	(9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
87	(2-metil-9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
88	(9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
89	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-morfolinoetanona
90	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-(piperidin-1-il)etanona
91	1-(9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona

92	(9-(2-(5-cloropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
93	(9-(2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
94	8-(2-fluorofenetil)-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
95	1-(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
96	ciclopropil(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
97	(9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
98	(9-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
99	(9-(2-idroksifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
100	(3-idroksifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
101	(2-idroksifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
102	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-cloropiridin-2-il)metanona
103	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
104	(9-(3-aminofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
105	(9-(2-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
106	(9-(3-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
107	(9-(2-(3-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
108	(9-(2-(2-aminopiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
109	1-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
110	1-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
111	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
112	N-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
113	N-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
114	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)metanosulfonamida
115	2-metil-9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
116	4-(isopropilsulfonil)-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
117	N,N-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida

118	N,N,2-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
119	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
120	N-ciclopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
121	9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
122	N-ciclopropil-N-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
123	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
124	(R)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
125	(S)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización muy preferida los compuestos de la fórmula general I se seleccionan a partir de

EJ.	Nombre químico
1	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
2	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
3	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
4	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-feniletanona
5	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-3-il)metanona
6	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-4-il)metanona
7	(4-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
8	(2-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
9	(2-fluorofenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
10	1-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
11	ciclopropil(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
12	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-4-il)metanona
13	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-2-il)metanona
14	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-5-il)metanona

15	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-3-il)etanona
16	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona
17	(3-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
18	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
19	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-2-il)etanona
20	2-ciclopropil-1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
21	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
22	(5-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
23	(5-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
24	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
24	(3-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
26	(5-fluoropiridin-3-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
27	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
28	(5-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
29	(5-cloropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
30	8-fenetil-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
31	12-[(5-cloropiridin-2-il)carbonil]-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
32	(3-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
33	(5-fluoropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
34	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
35	(5-cloropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
36	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
37	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
38	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
39	(9-(2-(5-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
40	6-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)nicotinonitrilo

41	(2-metil-9-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
42	(2-metil-9-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
43	(2-metil-9-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
44	(2-metil-9-(2-(3-nitropiridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
45	(9-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
46	(2-metil-9-(2-(2-nitropiridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
47	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2,6-difluorofenil)metanona
48	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
49	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2-fluorofenil)metanona
50	(9-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
51	(9-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
52	(9-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
53	(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
54	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-fluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
55	1-(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona
56	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(ciclopropil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
57	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
58	8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
59	(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
60	(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
61	(9-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
62	(9-(2-metoxifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
63	fenil(9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
64	9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
65	ciclopropil(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
66	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona

67	N-metil-9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
68	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piperidin-1-il)metanona
69	fenil(9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
70	fenil(9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
71	fenil(9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
72	(2-metil-9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
73	(9-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
74	(2-metil-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
75	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)bencenosulfonamida
76	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
77	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)-N-metilbencenosulfonamida
78	(4-(2-(4-(5-cloropicolinoil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
79	(4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
80	(2-metil-9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
81	(2-metil-9-(2-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
82	(2-metil-9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
83	9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
84	4-(isopropilsulfonil)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
85	(2-metil-9-(3-fenilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
86	(9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
87	(2-metil-9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
88	(9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
89	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-morfolinoetanona
90	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-(piperidin-1-il)etanona
91	1-(9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona
92	(9-(2-(5-cloropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

93	(9-(2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
94	8-(2-fluorofenetil)-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
95	1-(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
96	ciclopropil(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
97	(9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
98	(9-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
99	(9-(2-idroksifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
100	(3-idroksifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
101	(2-idroksifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
102	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-kloropiridin-2-il)metanona
103	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
104	(9-(3-aminofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
105	(9-(2-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
106	(9-(3-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
107	(9-(2-(3-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
108	(9-(2-(2-aminopiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
109	1-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
110	1-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
111	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
112	N-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
113	N-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
114	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)metanosulfonamida
115	2-metil-9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
116	4-(isopropilsulfonil)-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
117	N,N-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-karboxamida
118	N,N,2-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-karboxamida

119	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
120	N-ciclopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
121	9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
122	N-ciclopropil-N-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
123	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida
124	(R)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
125	(S)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
126	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
127	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
128	2-(2-(12-(2-fluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo
129	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
130	12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
131	(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
132	12-[(3-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
133	12-[(4-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
134	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-metoxifenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
135	2-(8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-carbonil)benzonitrilo
136	12-[(2-clorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
137	(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
138	8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
139	12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
140	metil 3-(12-(2,6-difluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)propanoato
141	12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
142	8-(2,5-difluorofenetil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
143	(R)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
144	(S)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

145	(R)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
146	(S)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
147	(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
148	(2,4-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
149	(2,5-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
150	(2-clorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
151	(3-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

Opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

- 5 En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

1-60, 62-87, 91-97 y 99-125

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

- 10 En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

1-60, 62-87, 91-97 y 99-151

- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I'', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

1-29, 32-53, 55, 59-60, 62-87, 91-93, 95-97, 99-125

- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I'', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

- 25 1-29, 32-53, 55, 59-60, 62-87, 91-93, 95-97, 99-125, 131, 137 y 143-151

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

- 30 En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I''', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

30, 31, 54, 56-58 y 94

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I''', el compuesto se selecciona entre los compuestos con número

30, 31, 54, 56-58, 94, 126-130, 132-136 y 138-142

- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

- 10 R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉R₉';
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I' o I'' en donde

- 20 R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

25

En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I' o I'' en donde

- 30 R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo) están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

35

En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' en donde

- 40 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₉R₉', donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilheterociclilo, alquilcicloalquilo) están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', -NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, -S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉ y -C(O)NR₉R₉';

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

45

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde

- R_8 y $R_{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterocicilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, arilo o heterocicilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_{9''}$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención donde
- 10 los restos alquilo, alqueno o alquino, si están definidos para R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y $R_{10'}$ están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, $-haloalquilo$, $-haloalcoxi$ y $-NR_9R_{9''}$;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde
- 20 R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterocicilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterocicilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_{9''}$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$; donde
- 25 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- 30 el heterocicilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferentemente, el heterociclo es piridina, piperidina, tiazol, morfolino;
- 35 y/o el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C_{1-6} es isopropilo; y/o
- 40 el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; y/o
- 45 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino; y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' en donde

- R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, si está sustituido, está sustituido con sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, y $-OR_9$; donde
- 5 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo o isopropilo, y/o
- el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; y/o
- el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino; y/o
- 10 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' en donde
- 20 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo, si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, y $-OR_9$; donde
- 25 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo, más preferentemente fenilo; y/o
- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo,
- 30 más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, flazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- 35 y/o
- el alquilo es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; preferentemente el alquilo es metilo, y/o
- el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo o isopropilo;
- 40 y/o
- el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; y/o
- el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino; y/o
- 45 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más

preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización de la invención, en el compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' en donde

R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R_{8'}, donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilheterociclilo, alquilocicloalquilo) están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R_{9'''}, -NR₉C(O)R₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R_{9'}, -NR₉C(O)NR₉R_{9''}, -SR₉, -S(O)R₉, -S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉ y -C(O)NR₉R_{9'}; donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferentemente, el heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina;

y/o el alquilo es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente el alquilo es metilo o etilo; y/o

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo o isopropilo;

y/o

el alqueno C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

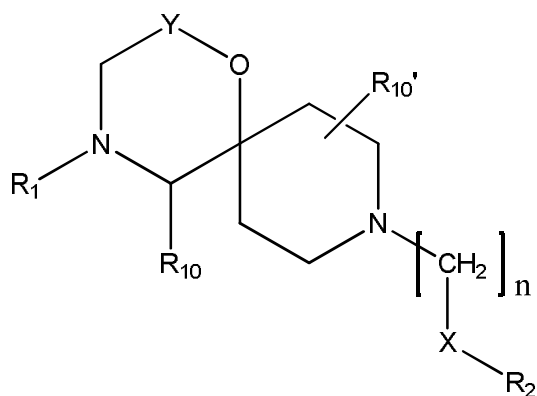
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En una realización preferida adicional del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde

R₈ y R_{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R_{9'''}, NR₉C(O)R₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R_{9'}, -NR₉C(O)NR₉R_{9''}, -SR₉, -S(O)R₉, -S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, y haloalcoxi; donde

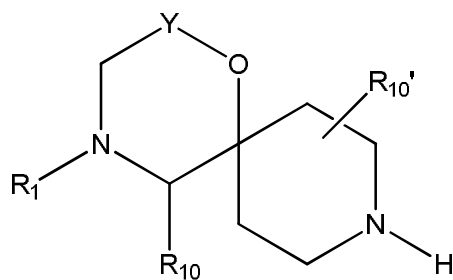
el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o

- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo;
- 5 más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina; más preferentemente piridina;
- 10 y/o
el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, isopropilo; más preferentemente metilo;
- y/o
el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- 15 y/o
el alqunilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más
- 20 preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.
- 25 Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.
- 30 A continuación, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta frase se debe sobreentender como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I'''.
Los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (p. ej., Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes y sus mezclas quedan contemplados por el
- 35 alcance de la presente invención.
En general, los procesos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales.
- 40 Como una aclaración adicional, el uso de "que comprende" y "comprende" según se utiliza en el presente documento, especialmente cuando define los pasos de un proceso se sobreentiende como que también divulga "que está formado por" y "formado por" respectivamente, etc. Así, esto también incluye que los pasos del proceso respectivo tienen entonces que entenderse como limitados a los pasos precedidos por este "que comprende" o "comprende", etc.
Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



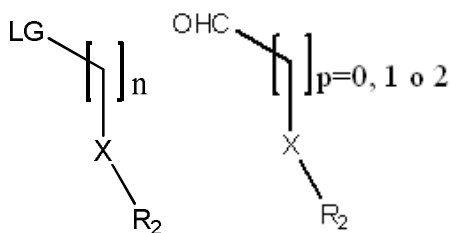
(I)

donde R_1 , R_2 , R_{10} , $R_{10'}$, X , Y , y n son como se definen a continuación en la descripción,
donde un compuesto de fórmula VH o su sal adecuada como el clorhidrato



(VH)

donde R_1 , R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como se definen a continuación en la descripción, se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con las fórmulas VI, VII u VIII.



(VI)

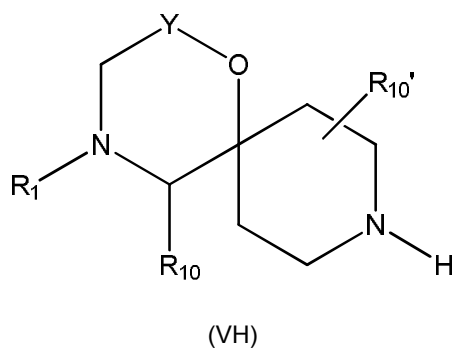
(VII)



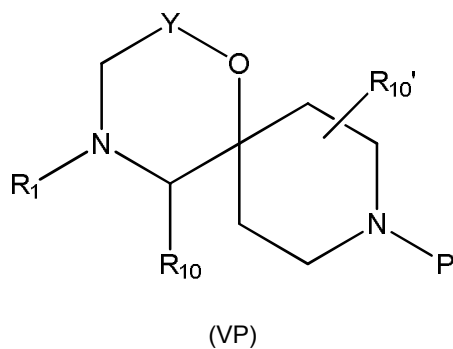
(VIII),

donde R_2 , X y n son como ya se han definido anteriormente en la descripción, y donde LG es un grupo saliente, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

En una primera realización de la invención, también es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula VH,

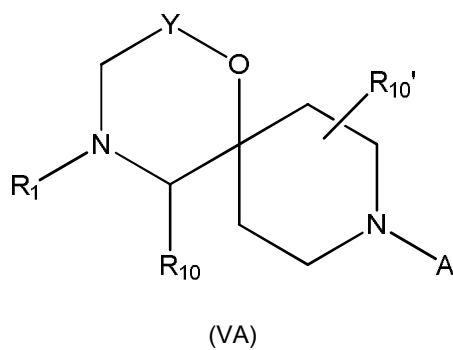


donde R_1 , R_{10} , $R_{10'}$ e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,
mediante la desprotección de un compuesto de fórmula VP o su sal adecuada como el clorhidrato.



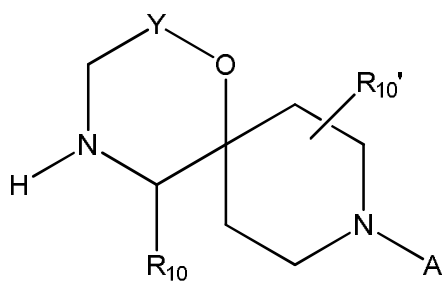
donde P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (terc-butoxicarbonilo) y R_1 , R_{10} , $R_{10'}$ e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción.

En otra realización de la invención, también hay un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula VA,



donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P es un grupo protector, y
donde R_1 , R_{10} , $R_{10'}$ e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción;

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIIA



(III A)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P es un grupo protector, y
donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción

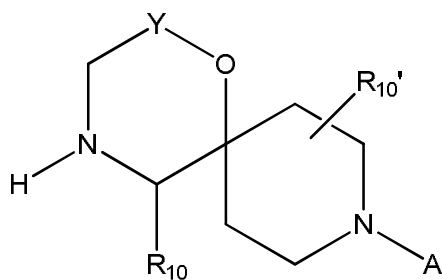
5 con un compuesto de fórmula IV



(IV)

donde R_1 es como se ha definido para la fórmula (I) en la descripción y Z representa COOH, COW o SO_2W , donde W representa halógeno.

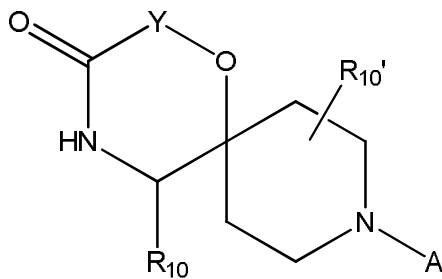
10 Una realización particular es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general IIIA



(III A)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P es un grupo protector, y

15 donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción, que comprende la reducción de un compuesto de fórmula IIA



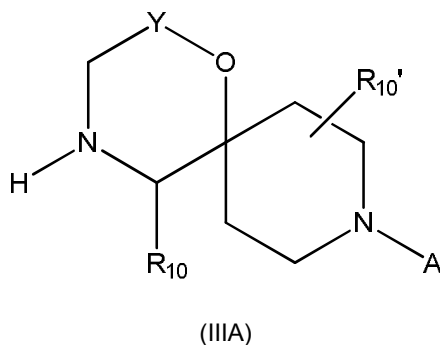
(II A)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P es un grupo protector, y

donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

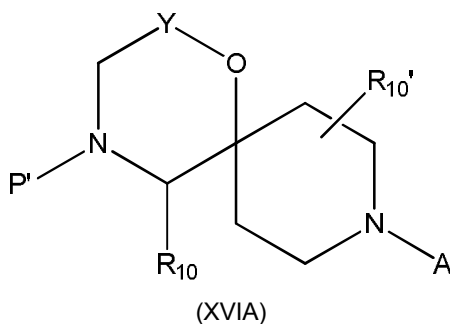
mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento.

- 5 Una realización particular es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general IIIA



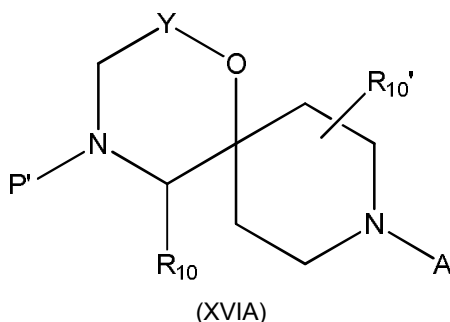
donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P es un grupo protector, y

- 10 donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción, que comprende la desprotección de un compuesto de fórmula XVIA que preferentemente se lleva a cabo mediante hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno y con catalizadores metálicos;

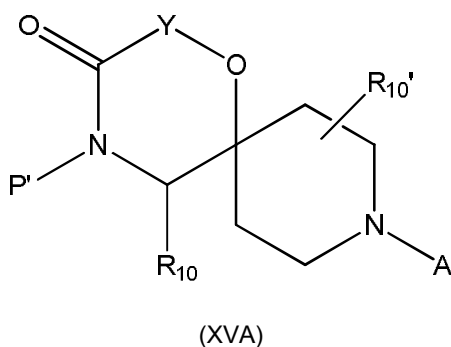


- 15 donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción.

Una realización particular es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVIA



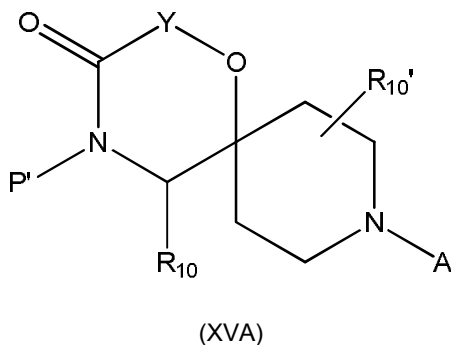
- 20 donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , $R_{10'}$, e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción, que comprende la reducción de un compuesto de fórmula XVA



donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , R_{10}' e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

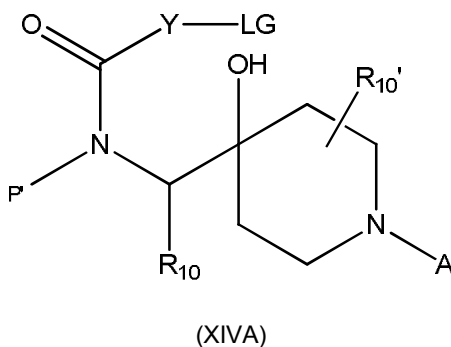
- 5 mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento.

Otra realización es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVA



donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , R_{10}' e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

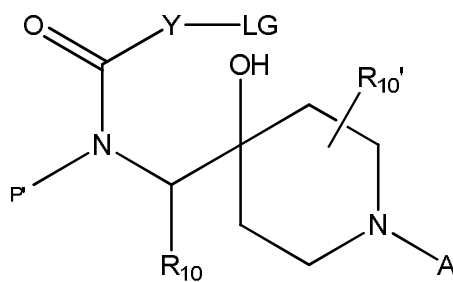
que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula XIVA



donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , R_{10}' e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

en un disolvente adecuado, en presencia de una base fuerte y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo.

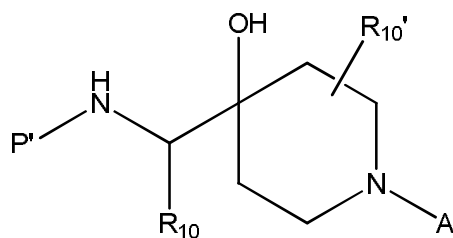
- 20 Otra realización es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XIVA



(XIVA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , R_{10}' e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

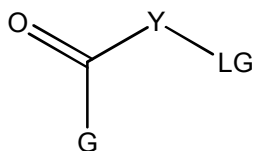
- 5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIIA



(XIIA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} , R_{10}' e Y son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

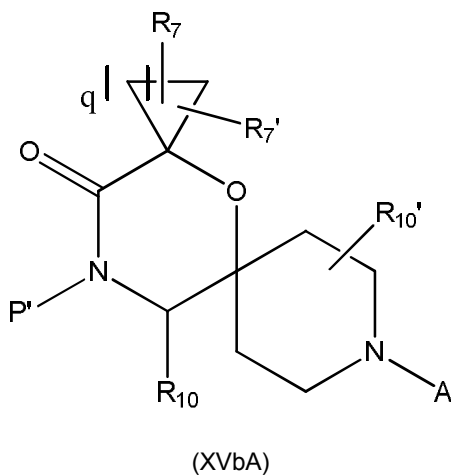
- 10 con un compuesto de fórmula XIII



(XIII)

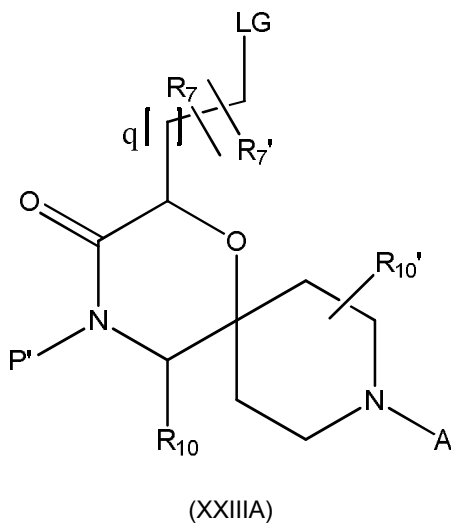
donde G y LG son grupos salientes, e Y es como ya se ha descrito anteriormente en la descripción.

- 15 Otra realización particular de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVbA



donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,

y donde R_7 , R_7' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción, a partir de un compuesto de fórmula XXIIIA

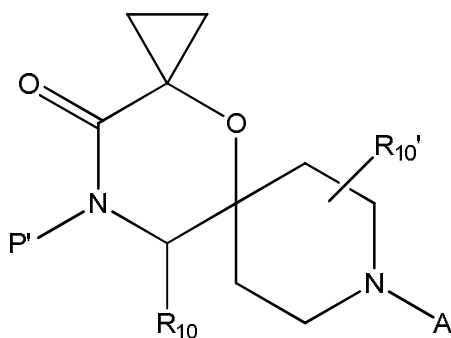


donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,

y donde R_7 , R_7' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

- 10 mediante el tratamiento con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento a 0 °C.

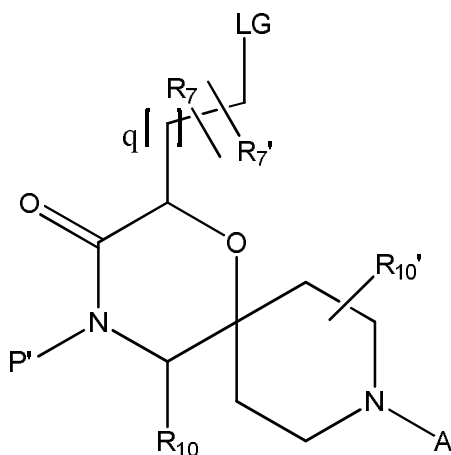
Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVcA



(XVcA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

5 a partir de un compuesto de fórmula XXIIIA



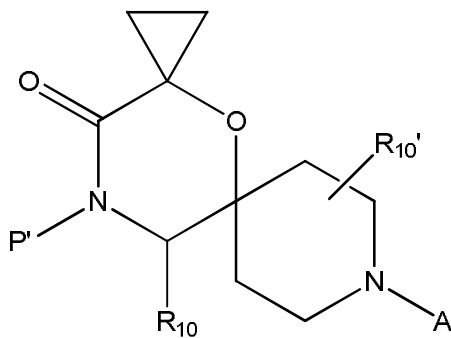
(XXIIIA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,

y donde R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en la descripción, cuando $q=1$ y R_7 y $R_{7'}$ son hidrógeno,

10 mediante el tratamiento con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento a 0 °C.

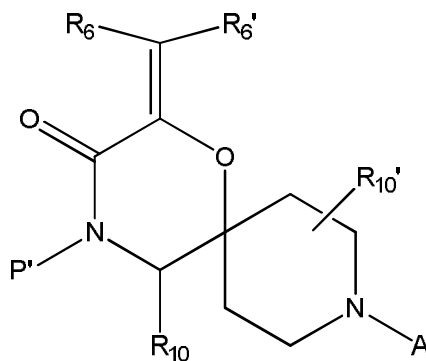
Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVcA



(XVcA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores, y donde R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

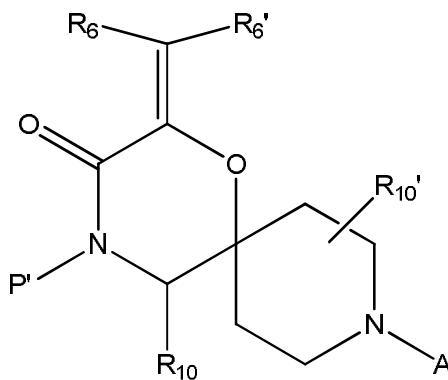
- 5 que comprende la ciclopropanación de un compuesto de fórmula XVaA mediante el uso de un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, y en la presencia de una base fuerte tal como hidruro de potasio o terc-butoxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C



(XVaA)

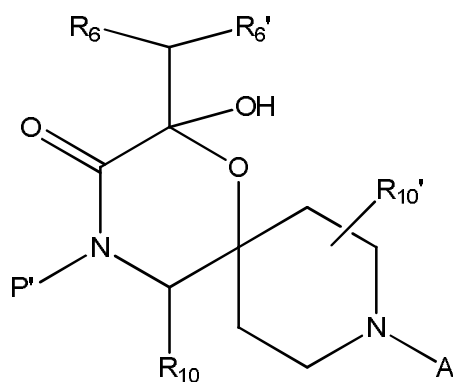
- 10 donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,
y donde R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción, cuando R_6 y R_6' son hidrógeno.

Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general XVaA



(XVaA)

- 15 donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,
y donde R_6 , R_6' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción, que comprende la deshidratación de un compuesto de fórmula XXIA



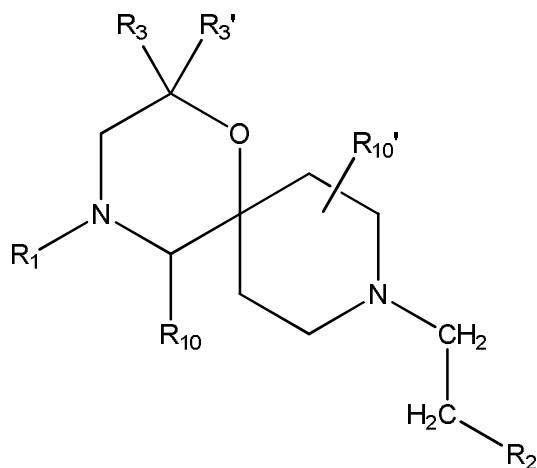
(XXIA)

donde A es hidrógeno o P o $(CH_2)_nXR_2$, donde P y P' son grupos protectores,

y donde R_6 , R_6' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción,

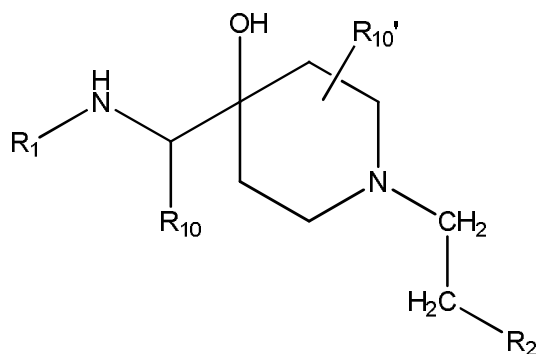
- 5 con un agente de deshidratación tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente.

Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general I''



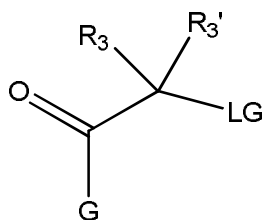
(I'')

- 10 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción, que comprende
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIIx



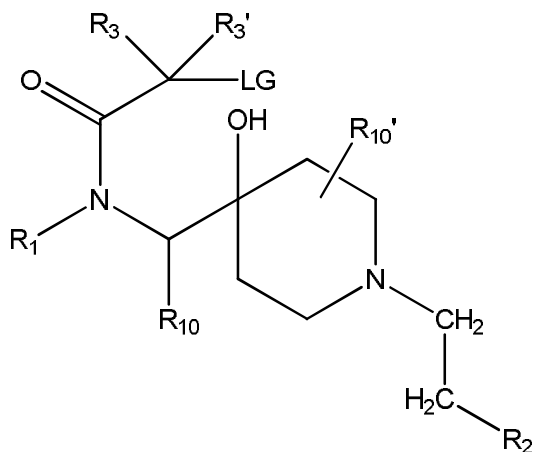
(XIIx)

donde R_1 , R_2 , R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en la descripción, con un compuesto de fórmula XIIIx



(XIIIx)

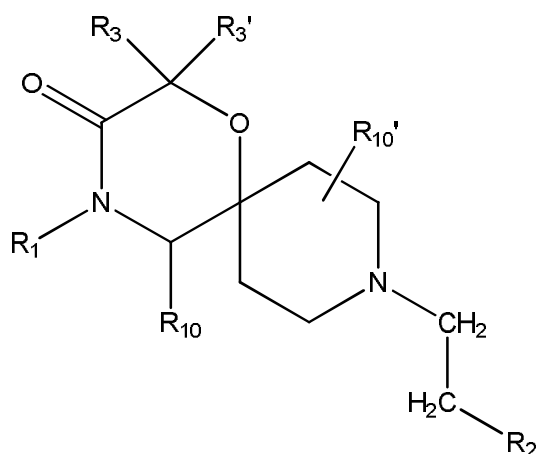
donde R_3 y $R_{3'}$ son como se han definido en la descripción, y LG y G son grupos salientes, para obtener un compuesto de fórmula XIVx



(XIVx)

donde R_1 , R_2 , R_3 , $R_{3'}$, R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en las reivindicaciones anteriores, y LG es un grupo saliente,

(b) llevar a cabo la ciclación del compuesto resultante de fórmula XIVx en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano; en presencia de una base fuerte tal como terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio; y a una temperatura adecuada, comprendida entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo, preferentemente con enfriamiento, para obtener un compuesto de fórmula XVx

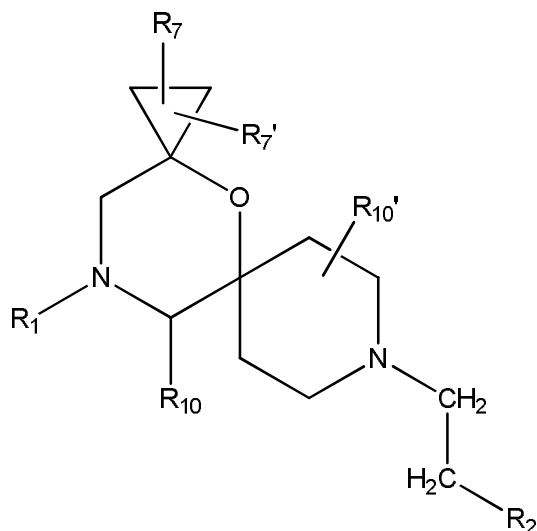


(XVx)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en las reivindicaciones anteriores

- 5 (c) llevar a cabo una reacción de reducción mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento. para obtener un compuesto de fórmula I".

Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general I"

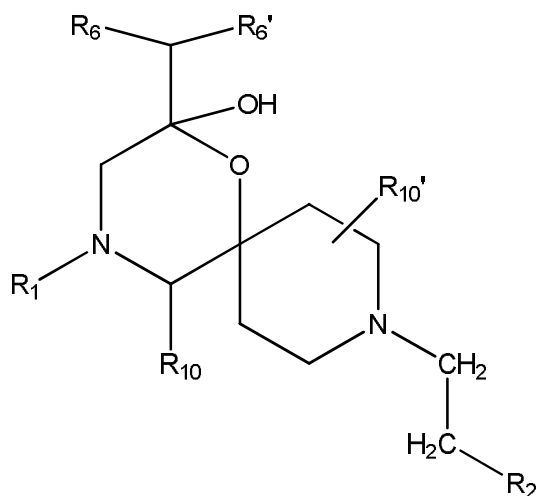


(I''')

y donde R^1 , R^{10} y $R^{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en las reivindicaciones anteriores, y R^7 y $R^{7'}$ son ambos hidrógeno.

que comprende

- (a) la deshidratación de un compuesto de fórmula XXIx

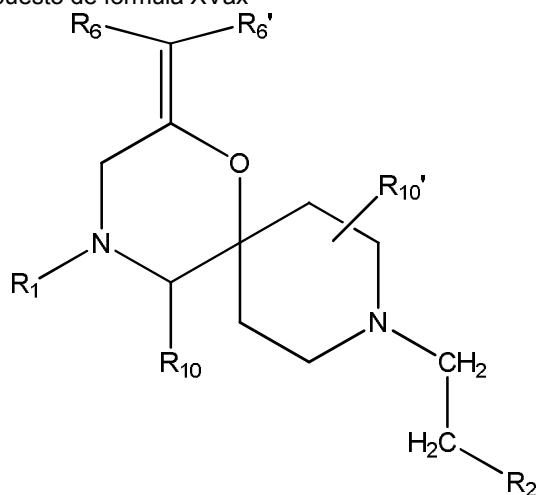


(XXIx)

donde R_1 , R_2 , R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en la descripción, y R_6 y R_6' son ambos hidrógeno,

5 con un agente de deshidratación tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente, y

(b) la ciclopropanación de un compuesto de fórmula XVax

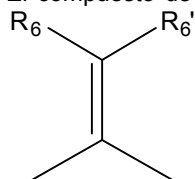


(XVax)

donde R_1 , R_2 , R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en la descripción, y R_6 y R_6' son ambos hidrógeno,

10 mediante el uso de un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butoxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C

El compuesto de fórmula I corresponde al compuesto anterior de fórmula XVax cuando $n=2$, X es un enlace e Y es



15

Una realización particular es un proceso para la preparación de un compuesto de las fórmulas generales I, I', I'' o I''' donde el hidrógeno, el agente bloqueante P o el grupo $-(CH_2)_n-X-R_2$ definido como A en las fórmulas generales de Markush anteriores se puede introducir en cualquier etapa del proceso.

5 Preparación de la sal de hidrocloreuro: a una solución de la base libre en un disolvente adecuado, preferentemente en éter dietílico anhidro, se agregó HCl. El disolvente se evaporó hasta sequedad para proporcionar la sal de HCL correspondiente.

10 Los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida de un compuesto de la invención es la forma cristalina, incluida dicha forma en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y también los solvatos de los compuestos de la invención, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención contemple todas estas formas.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona por tanto composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

25 Como una aclaración general el uso de "que comprende" y "comprende" según se utiliza en el presente documento, especialmente cuando define los contenidos de un medicamento o una formulación farmacéutica se sobreentiende que también divulga "que está formado por" y "formado por" respectivamente, etc. Así, esto también incluye que los contenidos del medicamento o la formulación farmacéutica respectiva tienen entonces que entenderse como limitados exactamente a los contenidos precedidos por este "que comprende" o "comprende", etc.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

30 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábica, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

40 Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden utilizar operaciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

45 Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para la administración parenteral, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria adecuada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tamponantes o surfactantes.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos estándar tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas españolas y estadounidenses, y en textos de referencia similares.

50 La administración de los compuestos o las composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado tal como infusión intravenosa, preparados orales, y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se han de tratar.

Por lo general, la cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se desee tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas comprendidas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

- 5 Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden utilizar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o una de sus sales o isómeros farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento.

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con las fórmulas generales I, I', I'', o I''', o una de sus sales o isómeros farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Esto puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor.

En una realización preferida, el dolor se selecciona entre dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, también se incluyen preferentemente la alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

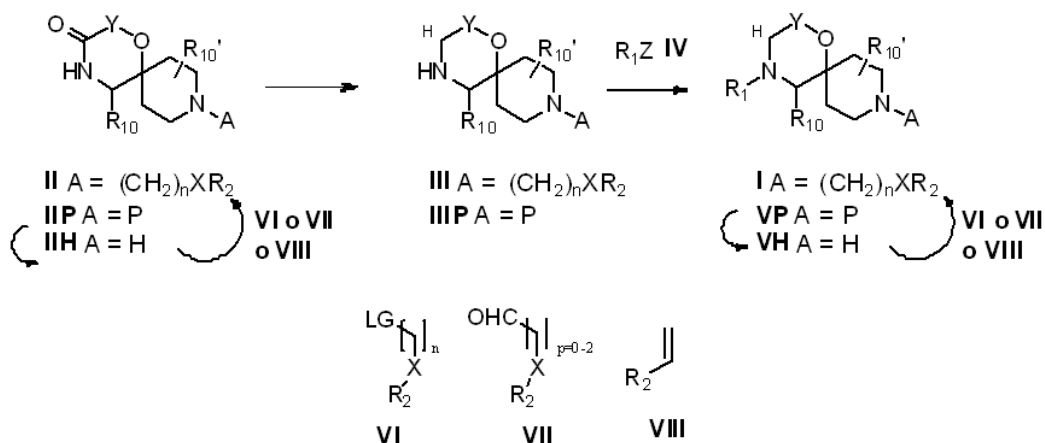
- 20 La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos.

Ejemplos

Parte experimental general (métodos y equipo para la síntesis y el análisis)

ESQUEMA 1

- 25 Se describe un proceso en dos etapas para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) partiendo de un compuesto de fórmula II, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

donde R₁, R₂, R₁₀, R_{10'}, n, Y y X tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), p representa 0, 1 o 2, LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), y P' representa otro grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo) y Z representa COOH, COW o SO₂W donde W representa halógeno.

El proceso en dos etapas se lleva a cabo como se describe a continuación:

Etapas 1: La reacción de reducción de un compuesto de fórmula II para dar un compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento.

Etapas 2: Un compuesto de fórmula I se prepara por reacción de un compuesto de fórmula III con un agente acilante o sufonilante de fórmula IV. Cuando Z es COW o SO₂W, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas acetato de etilo-agua; en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como K₂CO₃; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente. Adicionalmente, se puede utilizar un agente de activación tal como 4-dimetilaminopiridina.

Cuando Z es COOH, la reacción de acilación se lleva a cabo usando un agente de acoplamiento adecuado tal como N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU) o hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como N-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dimetilformamida, y a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente.

Como alternativa, el grupo (CH₂)_nXR₂ se puede incorporar en la última etapa de la síntesis mediante la reacción de un compuesto de fórmula VH con un compuesto de fórmula VI, VII, o VIII, como se muestra en el Esquema 1. Un compuesto de fórmula VH se obtiene por desprotección de un compuesto de fórmula VP, donde P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (terc-butoxicarbonilo). Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección se puede llevar a cabo por adición de una solución de un ácido fuerte como HCl, en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o metanol, o con ácido trifluoroacético en diclorometano. Un compuesto de fórmula VP se prepara a partir de un compuesto de fórmula IIP siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

La reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula VH (o una sal adecuada tal como trifluoroacetato o clorhidrato) y un compuesto de fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo; en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente K₂CO₃; a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento, o como alternativa, las reacciones se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, se puede utilizar un agente de activación tal como NaI.

La reacción de aminación reductiva entre un compuesto de fórmula VH y un compuesto de fórmula VII se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético.

La reacción de condensación entre un compuesto de la fórmula general VH y un compuesto de fórmula VIII se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como etanol, isopropanol, n-butanol o 2-metoxietanol, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento, o como alternativa, las reacciones se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas.

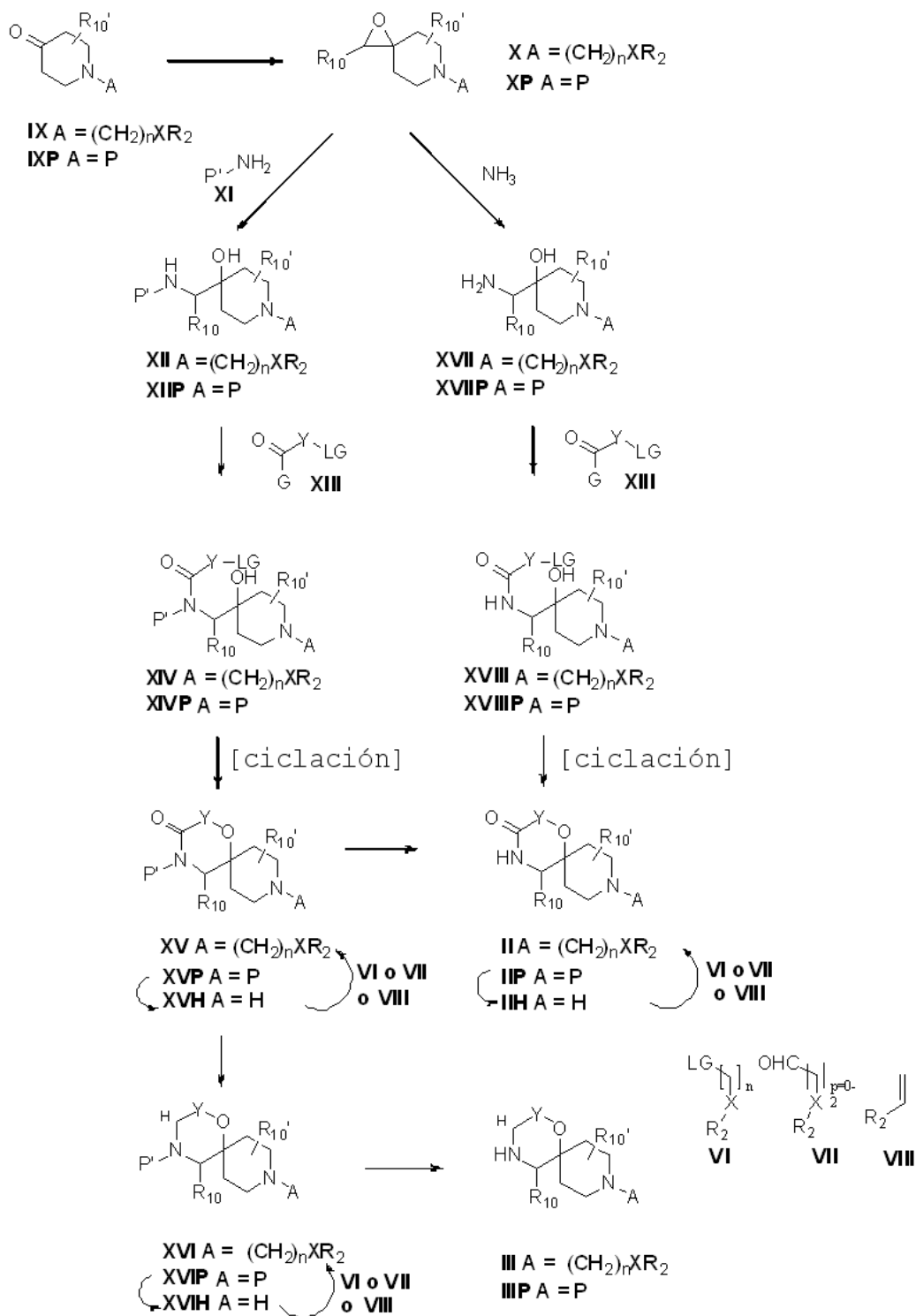
De manera similar, un compuesto de fórmula II se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula IIP, mediante desprotección para obtener un compuesto de fórmula IIH seguida por la reacción con un compuesto de fórmula VI, VII o VIII, según las condiciones de reacción descritas anteriormente.

Los compuestos de fórmula general IV, VI, VII y VIII donde R₁, R₂, n, p, LG, X y Z tienen los significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.

La preparación de los intermedios de la fórmula general II, IIP, III y IIP se describe en los Esquemas 2 y 3 siguientes, de acuerdo con las diferentes definiciones del grupo Y.

ESQUEMA 2

La síntesis de los compuestos intermedios de la fórmula general II y III se describe de manera general en el Esquema 2:



Esquema 2

donde R₂, R₁₀, R_{10'}, n, X e Y tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), p representa 0, 1 o 2, G representa un grupo saliente tal como cloro o bromo, LG representa un grupo saliente como

halógeno, mesilato, tosilato o triflato, P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa otro grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo).

Un compuesto de fórmula II se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula XV, donde P' representa un grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo). La desprotección se lleva a cabo con nitrato de amonio y cerio en un disolvente adecuado tal como mezclas de acetonitrilo-agua o mediante calentamiento en ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula XV se pueden preparar en un proceso de 4 etapas como se describe a continuación:

Etapa 1: Si $R_{10}=H$, se prepara un compuesto de fórmula X por tratamiento de un compuesto de fórmula IX con un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C. Los compuestos de fórmula X donde $R_{10}\neq H$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula IX en un proceso en dos etapas, que comprende una olefinación según condiciones de reacción de Wittig típicas seguida de una epoxidación con un agente oxidante adecuado tal como un perácido (como por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico) o peróxido de hidrógeno (opcionalmente en presencia de un catalizador metálico).

Etapa 2: Un compuesto de fórmula XII se prepara por reacción de un compuesto de fórmula X con una amina de fórmula XI, en un disolvente adecuado tal como un alcohol, preferentemente mezclas etanol-agua, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Etapa 3: Un compuesto de fórmula XIV se prepara por reacción de un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIII. La reacción de acilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o mezclas acetato de etilo-agua; en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropetilamina o una base inorgánica tal como K_2CO_3 ; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente.

Etapa 4: La ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula XIV proporciona un compuesto de fórmula XV. La reacción de ciclación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano; en presencia de una base fuerte tal como terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio; y a una temperatura adecuada comprendida entre -78 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente con enfriamiento.

Un compuesto de fórmula II se puede sintetizar siguiendo una secuencia análoga a partir de un compuesto de fórmula X y amoníaco.

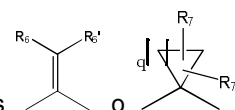
En una solución alternativa a la síntesis descrita en el Esquema 1, se puede preparar un compuesto de fórmula III a partir de un compuesto de fórmula XV en un proceso en 2 etapas que comprende la reducción de un compuesto de fórmula XV para convertir un compuesto de fórmula XVI en las condiciones de reducción descritas en el Esquema 1, seguido por desprotección para obtener un compuesto de fórmula III. En este caso, P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo o un grupo bencilo, y la reacción de desprotección se lleva a cabo preferentemente mediante hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno y con catalizadores metálicos, preferentemente mediante el uso de paladio sobre carbono como catalizador en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico.

Como alternativa, el grupo $(CH_2)_nXR_2$ se puede incorporar en diferente etapas de la síntesis. De esta forma, se puede preparar un compuesto de fórmula II, III, XV o XVI a partir de un precursor protegido de fórmula IIP, IIIP, XVP o XVIP, respectivamente, donde P representa un grupo protector adecuado, mediante desprotección seguida de reacción con un compuesto de fórmula VI, VII o VIII, en las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

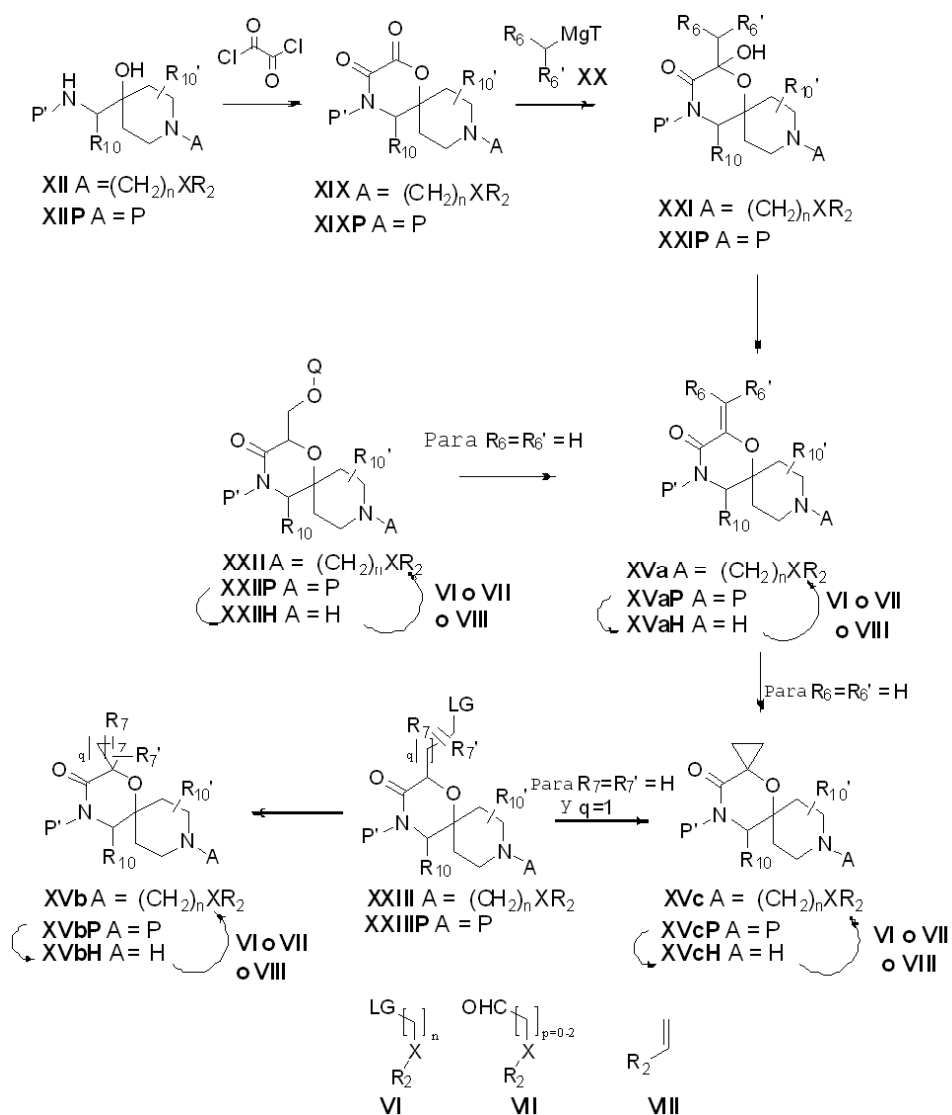
Los compuestos de fórmula general VI, VII, VIII, IX, IXP, XI y XIII donde R_2 , R_{10} , LG, G, P, P', X, Y, n y p tienen los significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.

ESQUEMA 3

Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de la fórmula general XV donde Y es



(compuestos de fórmula XVa y XVb, respectivamente) se describe el Esquema 3:



Esquema 3

donde R_2 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_{10} , R_{10}' , X , n y q tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), p representa 0, 1 o 2, LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), P' representa otro grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo) y T representa cloro, bromo o yodo, y Q representa metilo o bencilo.

Los compuestos de fórmula XVa se pueden preparar en un proceso en tres etapas a partir de un compuesto de fórmula XII:

Etapas 1: Un compuesto de fórmula XIX se prepara tratando un compuesto de fórmula XII con cloruro de oxalilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre 0°C y temperatura ambiente. Adicionalmente, se puede utilizar un agente de activación tal como 4-dimetilaminopiridina.

Etapas 2: Un compuesto de fórmula XXI se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIX con un reactivo de Grignard de fórmula XX en un disolvente aprótico tal como tetrahydrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente.

Etapa 3: Un compuesto de fórmula XVa se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXI con un agente de deshidratación tal como trifluoruro de boro eterato de etilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada preferentemente a temperatura ambiente.

- 5 Como alternativa, un compuesto de fórmula XVa donde $R_6=R_6'=H$ se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XXII donde Q representa metilo o bencilo. La reacción de eliminación se lleva a cabo en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

- 10 Los compuestos de fórmula XVc se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XVa donde $R_6=R_6'=H$. La reacción de ciclopropanación se lleva a cabo con un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C. Como alternativa, se pueden utilizar condiciones típicas de la reacción de Simmons-Smith, que comprenden el tratamiento de un compuesto de fórmula XVa con diyodometano, una fuente de cinc tal como cinc-cobre, yoduro de cinc o dietilcinc, en un disolvente aprótico adecuado, tal como éter dietílico.

- 15 Como alternativa, un compuesto de fórmula XVc se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XXIII donde $R_7=R_7'=H$ y $q=1$ por tratamiento con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento a 0 °C. Y análogamente, los compuestos de fórmula XVb se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XXIII en las mismas condiciones de reacción.

- 20 Además, el grupo $(CH_2)_nXR_2$ se puede incorporar en la última etapa de la síntesis para preparar los compuestos de fórmula XVa, XVb y XVc a partir de precursores protegidos adecuados, mediante desprotección seguida de reacción con un compuesto de fórmula VI, VII u VIII, como se describe en el Esquema 1 para la preparación de los compuestos de fórmula I.

- 25 Los compuestos de la fórmula general XXII y XXIII se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 2 usando los materiales de partida adecuados.

Los compuestos de fórmula general VI, VII, VIII y XX donde R_2 , R_6 , R_6' , LG, T, X, n y p tienen los significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía.

- 30 Además, determinados compuestos de la invención también se pueden obtener partiendo de otros compuestos de fórmula (I) mediante las reacciones de conversión adecuadas de grupos funcionales, en una o varias etapas, usando reacciones bien conocidas en química orgánica en condiciones experimentales convencionales. A modo de ejemplo, algunas de estas conversiones incluyen la desmetilación de un grupo metoxi para obtener un grupo hidroxilo, la reducción de un grupo nitro para obtener un grupo amino, la acilación de un grupo amino para dar un grupo acilamino y la conversión de un grupo amino en un grupo ureido.

- 35 Además, un compuesto de la fórmula I que muestra quiralidad puede también obtenerse por resolución de un compuesto racémico de la fórmula I ya sea por HPLC preparativa quiral o por cristalización de una sal diastereomérica o co-cristal. Como alternativa, el paso de resolución puede llevarse a cabo en un paso previo, con cualquier compuesto intermedio adecuado.

Ejemplos

- 40 Todos los solventes utilizados para la síntesis fueron de calidad a. p.

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

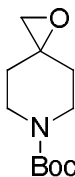
- 45 CAN: nitrato de cerio y amonio

DEA: dietilamina

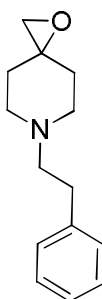
DCM: diclorometano

- DIPEA: diisopropiletilamina
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: sulfóxido de dimetilo
 Eq: equivalente
- 5 EJ: ejemplo
 h: hora/s
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
 INT: intermedio
 LDA: diisopropilamida de litio
- 10 MeOH: metanol
 MS: espectrometría de masas
 Min.: minutos
 cuant: cuantitativo
 Ret.: retención
- 15 t.a.: temperatura ambiente
 Sat: saturado
 s.m.: material de partida
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
- 20 Wt: peso
 Se utilizó el siguiente método para determinar los espectros HPLC-MS:
 Columna: Xbridge C₁₈ XP, 30 x 4,6 mm, 2,5 µm
 Temperatura: 40°C
 Caudal: 2,0 ml/min
- 25 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8/ ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5 min---(0:100)---1 min---(0:100)
 Muestra disuelta en aprox. 1 mg/ ml en NH₄HCO₃ pH 8/ACN
 En forma alternativa, el método B se usó en algunos casos:
 Método B:
 Columna: Gemini-NX 30 x 4,6 mm, 30µm
- 30 Temperatura: 40 °C
 Caudal: 2,0 mL/min
 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95:5)---0.5min---(95:5)---6.5min---(0:100)---1min---(0:100)
 Muestra disuelta en aprox. 1mg/ mL in NH₄HCO₃ pH 8/ ACN

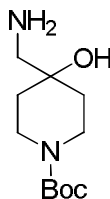
Síntesis de los intermedios

Intermedio 1A: 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (24,3 g, 110 mmol) y NaH (4,4 g, 60% en peso en aceite mineral, 110 mmol) en DMSO (140 ml), se añadió gota a gota una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,0 g, 100 mmol) en DMSO (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se calentó a 50 °C durante 1 h. Tras enfriar a t.a., se añadió hielo lentamente, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para obtener el compuesto de título (17,6 g, rendimiento del 82%) como un sólido blanco. HPLC, tiempo de retención: 3,31 min; MS: 158 (M+H⁻56).

Intermedio 1B: 6-fenetil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano

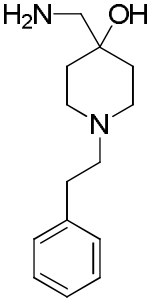
15 A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (13,0 g, 59 mmol) y NaH (2,36 g, 60% en peso en aceite mineral, 59 mmol) en DMSO (70 ml), se añadió gota a gota una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,0 g, 49 mmol) en DMSO (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos y después se calentó a 50 °C durante 1 h. Tras enfriar a t.a., se añadió hielo lentamente, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para obtener el compuesto de título (8,24 g, rendimiento del 77%) como un aceite. HPLC, tiempo de retención: 3,36 min; MS: 218 (M+H).

Intermedio 2A: 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

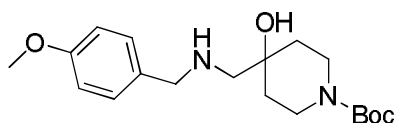
20 Una solución del intermedio 1A (10,0 g, 46,9 mmol) en amoníaco (201 ml, solución 7 M en metanol, 1,4 mol) se agitó a t.a. durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (7,4 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC, tiempo de retención: 2,15 min; MS: 131 (M+H-100).

25 Este método se utilizó para la preparación del intermedio 2B con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)

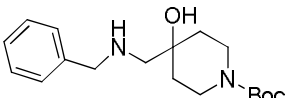
2B		4-(aminometil)-1-fenilpiperidin-4-ol	1B	2,19	235
-----------	---	--------------------------------------	----	------	-----

Intermedio 2C: 4-hidroxi-4-(((4-metoxibencil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

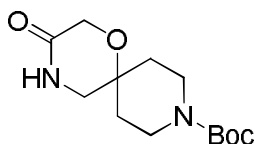


5 A una solución del intermedio 1A (9,1 g, 42,5 mmol) en una mezcla de etanol:agua 9:1 (200 ml) se añadió 4-metoxibencilamina (5,6 ml, 42,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche en un reactor autoclave. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (9,4 g, 63% de rendimiento) como un aceite. HPLC, tiempo de retención: 3,75 min; MS: 351 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del intermedio 2D con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
2D		4-((bencilamino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	1A	3,90	321

Intermedio 3A: 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *tert*-butilo

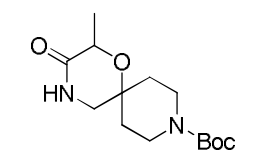
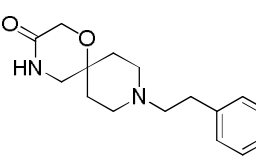
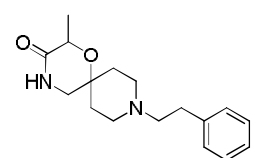


15 Etapa 1. 4-((2-cloroacetamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución del intermedio 2A (1,0 g, 4,34 mmol) en acetato de etilo (9 ml), se añadió una solución de K₂CO₃ (1,67 g, 12,11 mmol) en agua (7 ml). Tras enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,47 ml, 5,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las

fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (1,1 g). HPLC, tiempo de retención: 2,90 min; MS: 207 (M+H-100).

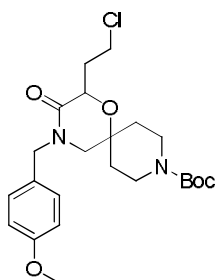
5 Etapa 2. Compuesto del título: A una solución de *terc*-butóxido de potasio (7,16 ml, 1M en THF, 7,16 mmol) en una mezcla de THF:*terc*-butanol 2,3:1 (25 ml) calentada a temperatura de reflujo se añadió gota a gota una solución del producto crudo obtenido en la etapa 1 en THF (20 ml) durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió agua al residuo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (0,87 g, rendimiento del 74% para las dos etapas). HPLC, tiempo de retención: 2,88 min; MS: 215 (M+H-56).

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 3B-3D con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
3B		2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2A	3,16	229
3C		9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona	2B	2,80	275
3D		2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona	2B	3,13	289

10

Intermedio 3E: 2-(2-cloroetil)-4-(4-metoxibencil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo



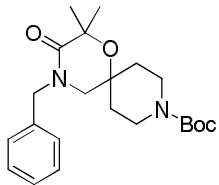
5 Etapa 1. 4-((2-bromo-4-cloro-N-(4-metoxibencil)butanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución del intermedio 2C (4,71 g, 13,4 mmol) y trietilamina (4,5 ml, 32,3 mmol) en diclorometano (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparado como se describe en el documento US6114541A (2000) Ej1) (4,43 g, 20,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadieron diclorometano y solución saturada de NaHCO₃ y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (8,1 g, producto crudo). HPLC, tiempo de retención: 4,93 min; MS: 435 (M+H-100).

10 Etapa 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenido en la etapa 1 en THF (100 ml) se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Tras la adición de solución de *terc*-butóxido de potasio (20 ml, 1M en THF, 20 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y a continuación 4 h a 0 °C. A continuación se añadió dis. sat. de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título como un producto crudo (4,45 g, rendimiento cuant. para las dos etapas). HPLC, tiempo de retención: 4,92 min; MS: 453 (M+H).

15

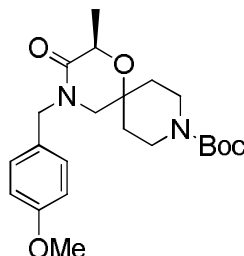
Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 3F-3H con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
3F		4-bencil-2-(2-cloroetil)-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2D	5,05	423
3G		4-bencil-2-isopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2D	5,28	403

3H		4-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo (1*)	2D	4,59	389
----	---	--	----	------	-----

(1*) NaHCO₃ se usó como base en vez de trietilamina

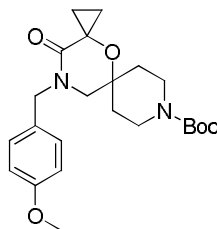
Intermedio 3I: (R)-terc-butil 4-(4-metoxibencil)-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato



5 Etapa 1. (S)-4-((2-cloro-N-(4-metoxibencil)propanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo A una solución del intermedio 2C (3,6 g, 10,3 mmol) en acetato de etilo (50 mL), se agregó una solución de K₂CO₃ (3,98 g, 28,8 mmol) en agua (40 mL). Después de enfriar a 0 °C, se agregó por goteo una solución de cloruro de (S)-2-cloropropanoilo (1,77 g, 13,97 mmol) en acetato de etilo (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de HCl fría 0.5 M y luego una solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron hasta la sequedad para dar el compuesto del título (3,93 g, rendimiento de 87%). HPLC, tiempo de retención: 4,52 min; MS: 341 (M+H-100).

15 Etapa 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenida en la etapa 1 (3,93 g, 8,91 mmol) en THF (60 mL) se enfrió a -78 °C con hielo seco/baño de acetona. Después de la adición de la solución de terc-butoxido de potasio (9,8 mL, 1M en THF, 9,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se agregó una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (3,39 g, rendimiento de 94%). HPLC, tiempo de retención (método B): 4,46 min; MS: 405 (M+H).

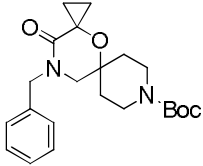
Intermedio 4A: 12-(4-metoxibencil)-13-oxo-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo



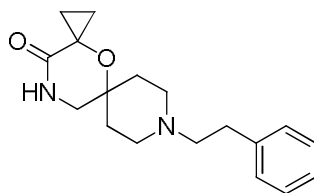
20 Una solución del intermedio 3E (4,45 g, 9,82 mmol) en THF seco (120 ml) se enfrió a 0 °C. Tras la adición lenta de una solución de LDA (14,7 ml, 2M en THF/n-heptano/etilbenceno, 29,4 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. A continuación se añadió sol. sat. de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, C₁₈, gradiente de

NH_4HCO_3 acuoso pH 8 hasta acetonitrilo, para obtener el compuesto del título (2,85 g, 69% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,60 min; MS: 417 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del intermedio 4B con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
4B		12-bencil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3F	4,69	387

Intermedio 4C: 8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



5

Etapa 1: trifluoroacetato de 12-(4-metoxibencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: A una solución del intermedio 4A (1,5 g, 3,6 mmol) en diclorometano (36 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,8 ml, 36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se evaporó para obtener el producto del título como un producto crudo (1,55 g, 73% en peso, rendimiento cuant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC, tiempo de retención: 2,43 min; MS: 317,0 (M+H).

10

Etapa 2: 12-(4-metoxibencil)-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: Una mezcla del producto crudo obtenido en la etapa 1 (1,55 g, 73% en peso, 3,61 mmol), (2-bromoetil)benceno (0,59 ml, 4,33 mmol), yoduro de sodio (0,325 g, 2,17 mmol) y K_2CO_3 (2,49 g, 18 mmol) en acetonitrilo (36 ml) se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (1,17 g, 77% de rendimiento).

15

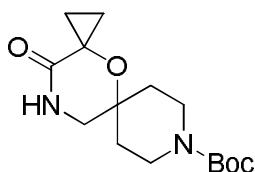
HPLC, tiempo de retención: 4,54 min; MS: 421,1 (M+H).

Etapa 3: Compuesto del título: Una mezcla del producto obtenido en la etapa 2 (0,170 g, 0,404 mmol) y CAN (0,568 g, 1,21 mmol) en una mezcla de acetonitrilo-agua 1:1 (5 ml) se agitó a t.a. durante 7 h. A continuación se añadió solución saturada de Na_2CO_3 a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por elución a través de un cartucho de resina de intercambio iónico ácida (SCX), para obtener el compuesto del título (106 mg, 88% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,31 min; MS: 301 (M+H).

20

Intermedio 4D: 13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de *terc*-butilo

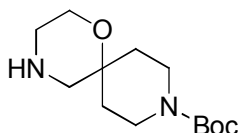
25



5 Etapa 1. Trifluoroacetato de 4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: Una solución del intermedio 4A (1,78 g, 4,26 mmol) en TFA (20 ml) se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió agua al residuo. La fase acuosa acidificada se lavó con éter dietílico, que se descartó. La capa acuosa se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 88% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 0,33 min; MS: 197 (M+H).

10 Etapa 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenido en la etapa 1 y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,40 g, 6,40 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (40 ml) y solución acuosa de NaOH 1 M (10 ml) se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0,872 g, 78% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,29 min; MS: 297 (M+H).

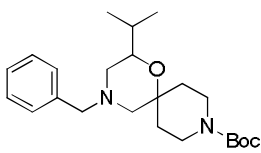
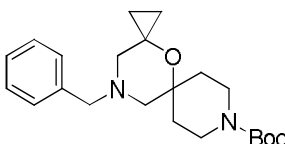
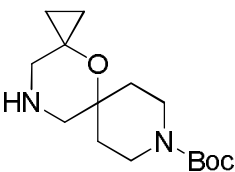
Intermedio 5A: 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo



15 A una solución del intermedio 3A (1,50 g, 5,55 mmol) en THF (19 ml) se añadió gota a gota complejo borano-sulfuro de dimetilo (1,67 ml, 16,6 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 55° C durante 2 h, después se enfrió a t.a. Se añadió MeOH cuidadosamente y el disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se añadió *N,N'*-dimetietilendiamina (3,0 ml, 28,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Tras enfriar a t.a., los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0,928 g, 65% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 2,91 min; MS: 257 (M+H).

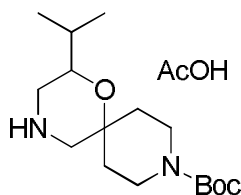
Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 5B-5E con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
5B		2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3B	3,17	271

5C		4-bencil-2-isopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3G	6,53	389
5D		12-bencil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	4B	5,80	373
5E		4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (1)*	4D	3,31	283

(1*) Preparado de manera alternativa usando el método descrito para el intermedio 5F partiendo del intermedio 5D.

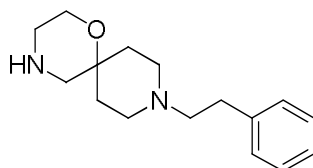
Intermedio 5F: 2-isopropil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo



5 Una mezcla del intermedio 5C (0,263 g, 0,677 mmol), AcOH (0,077 ml, 1,35 mmol) e hidróxido de paladio (52 mg, 20% en peso sobre carbón) en metanol (8 ml) se agitó a t.a. con 3 bares de H₂ durante 1 día. Los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para obtener el compuesto del título como un producto crudo (0,322 g, rendimiento cuant.), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC, tiempo de retención: 3,99 min; MS: 299 (M+H-56).

10 Este método también se utilizó para la preparación alternativa del intermedio 5E utilizando el intermedio 5D como material de partida.

Intermedio 5G: 9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano



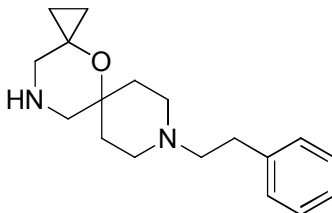
5

A una solución del intermedio 3C (1,25 g, 4,56 mmol) en THF (25 ml), se añadió gota a gota una solución de hidruro de aluminio y litio (18,2 ml, 1 M en THF, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche, a continuación se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,10 g, 84% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 2,67 min; MS: 261 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del intermedio 5H con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret.	MS (M+H)
5H		2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano	3D	3,00	275

Intermedio 5I: 8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano

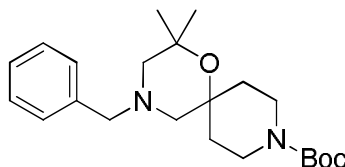


10

A una solución del intermedio 4C (0,200 g, 0,67 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de hidruro de aluminio y litio (2,66 ml, 1 M en THF, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 h, a continuación se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0,170 g, 89% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,07 min; MS: 287 (M+H).

15

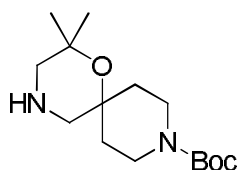
Intermedio 5J: 4-bencil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo



El intermedio 5J se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5A, con el Intermedio 3H como material de partida. HPLC, tiempo de retención: 6,12 min; MS: 375 (M+H).

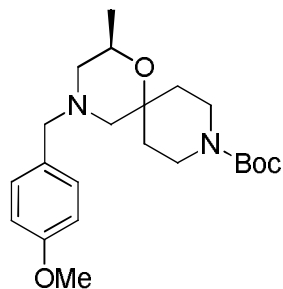
20

Intermedio 5K: 2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo



El intermedio 5K se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5F, usando el Intermedio 5J como material de partida. HPLC, tiempo de retención: 3,58 min; MS: 285 (M+H).

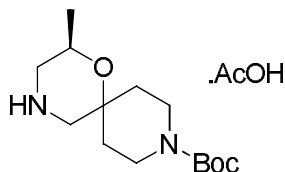
Intermedio 5L: (R)- 4-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo



5

El intermedio 5L se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 5A, usando el Intermedio 3I como material de partida y complejo de borano-tetrahidrofurano en vez del complejo de borano-sulfuro de dimetilo como agente reductor. HPLC, tiempo de retención (método B): 5,57 min; MS: 391 (M+H).

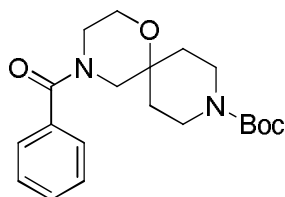
Intermedio 5M: acetato de (R)- 2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo



10

El intermedio 5M se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el intermedio 5F, con el Intermedio 5L como material de partida y 10% paladio en carbón activado como el catalizador de hidrogenación. HPLC, tiempo de retención (método B): 3,10 min; MS: 271 (M+H).

Intermedio 6A: 4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo

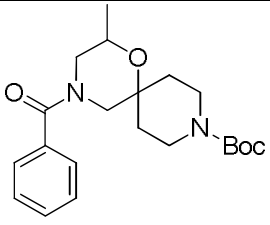
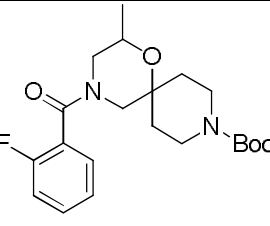
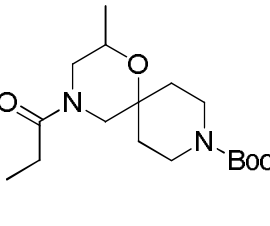
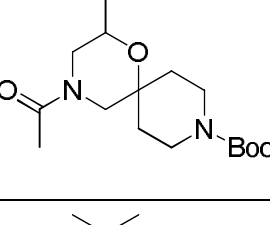
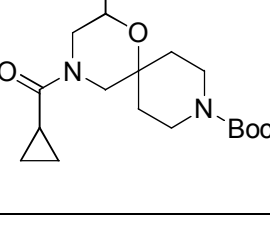
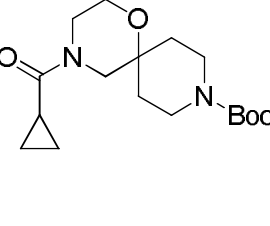


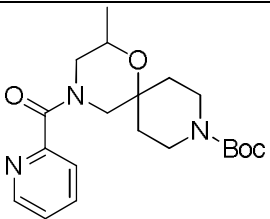
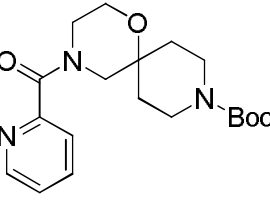
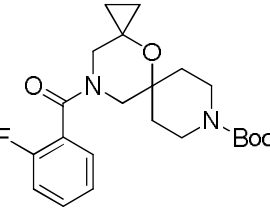
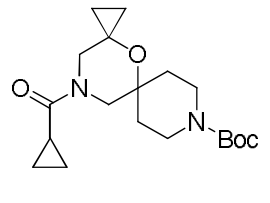
15

A una solución del intermedio 5A (1,68 g, 6,55 mmol) en diclorometano (65 ml) a 0 °C, se añadieron gota a gota cloruro de benzoilo (0,84 ml, 7,21 mmol) y trietilamina (1,09 ml, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h, a continuación se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (2,22 g, 94% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,01 min; MS: 361 (M+H).

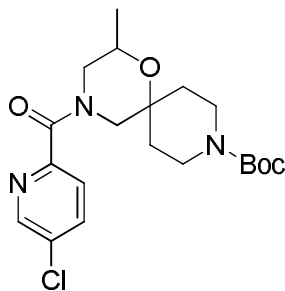
20

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 6B-6K con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
6B		4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5B	4,33	375
6C		4-(2-fluorobenzoyl)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5B	4,49	393
6D		2-metil-4-propionil-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5B	3,87	327
6E		4-acetil-2-isopropil-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5F	4,38	341
6F		4-(ciclopropanocarbonil)-2-isopropil-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5F	4,84	367
6G		4-(ciclopropanocarbonil)-1-oxa-4,9-diazaSpiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5A	3,58	325

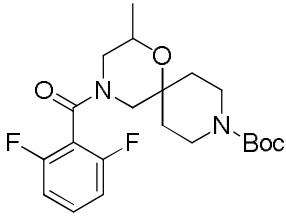
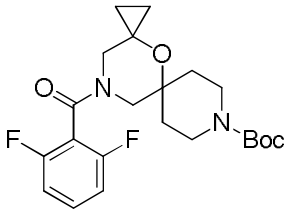
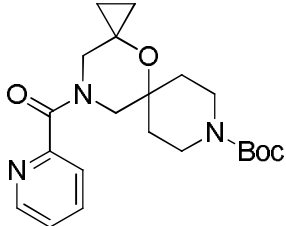
6H		2-metil-4-picolinil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5B	3,72	320 (M+H-56)
6I		4-picolinil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5A	3,43	306 (M+H-56)
6J		12-(2-fluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5E	4,56	405
6K		12-(ciclopropanoil)-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	5E	3,97	351

Intermedio 6L: 4-(5-cloropicolinoil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *tert*-butilo

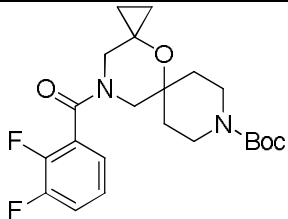


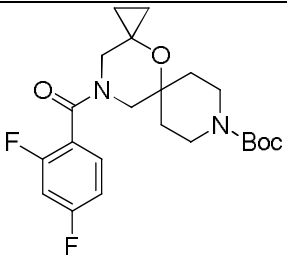
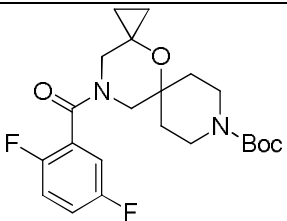
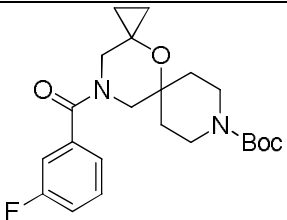
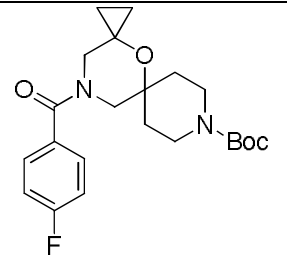
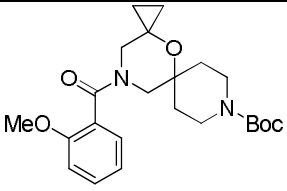
Una mezcla del intermedio 5B (0,381 g, 1,41 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,324 g, 1,69 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,228 g, 1,69 mmol) y ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (0,222 g, 1,41 mmol) en diclorometano (12 ml) se agitó a t.a. durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0,442 g, 76% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,39 min; MS: 354 (M+H-56).

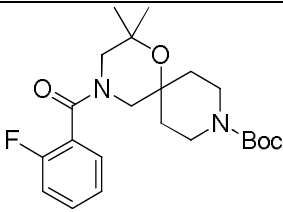
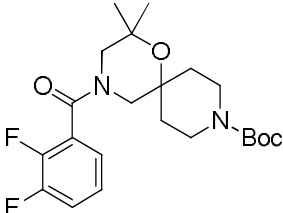
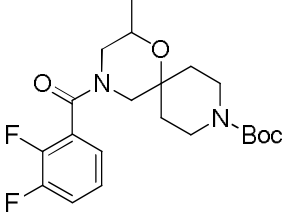
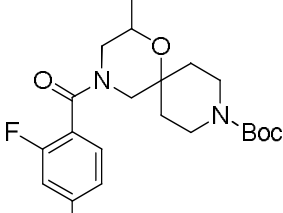
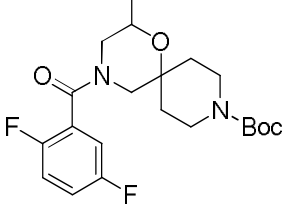
Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 6M-6O con materiales de partida adecuados:

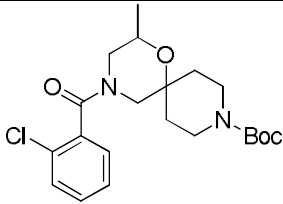
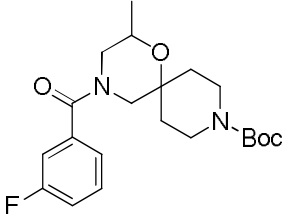
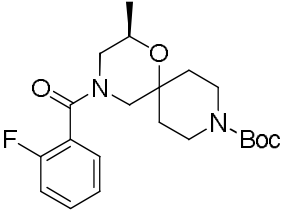
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
6M		4-(2,6-difluorobenzoyl)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	5B	4,59	311 (M+H-100)
6N		12-(2,6-difluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	5E	4,53	423
6O		12-picolinoil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	5E	3,9	332 (M+H-56)

Los **Intermedios 6P a 6AC** se prepararon conforme con el procedimiento descrito para el Intermedio 6A, con materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
6P		4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	5E	4,33	375

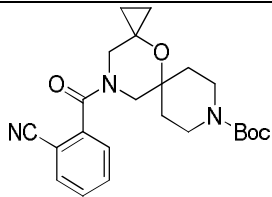
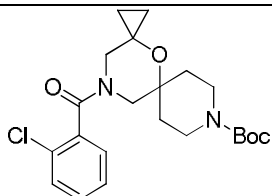
6Q		12-(2,4-difluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,57	423
6R		12-(2,5-difluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,46	423
6S		12-(3-fluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,45	405
6T		12-(4-fluorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,42	405
6U		12-(2-metoxibenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,3	417

6V		4-(2-fluorobenzoyl)- 2,2-dimetil-1- oxa-4,9- diazaespiro[5. 5]undecan-9- carboxilato de terc-butilo	5K	4,67	407
6W		4-(2,3- difluorobenzoil) -2,2-dimetil-1- oxa-4,9- diazaespiro[5. 5]undecan-9- carboxilato de terc-butilo	5K	4,76	425
6X		4-(2,3- difluorobenzoil) -2-metil-1- oxa-4,9- diazaespiro[5. 5]undecan-9- carboxilato de terc-butilo	5B	4.55 (método B)	411,1
6Y		4-(2,4- difluorobenzoil) -2-metil-1- oxa-4,9- diazaespiro[5. 5]undecan-9- carboxilato de terc-butilo	5B	4.52 (método B)	411.1
6Z		4-(2,5- difluorobenzoil) -2-metil-1- oxa-4,9- diazaespiro[5. 5]undecan-9- carboxilato de	5B	4,52 (método B)	411,2

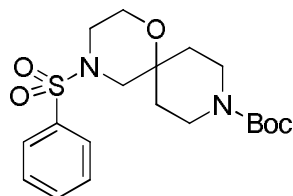
		terc-butilo			
6AA		4-(2-clorobenzoyl)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo	5B	4,56 (método B)	409,1
6AB		4-(3-fluorobenzoyl)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo	5B	4,43 (método B)	393,2
6AC		(R)- 4-(2-fluorobenzoyl)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de terc-butilo	5M	4.42 (método B)	393,1

Los Intermedios **6AD** y **6AE** se prepararon conforme con el procedimiento descrito para el Intermedio 6L, con los materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)

6AD		12-(2-cianobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,15	356,1 (M+H-56)
6AE		12-(2-clorobenzoyl)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-carboxilato de terc-butilo	5E	4,56	421,1

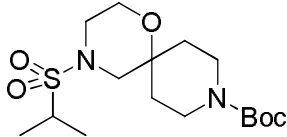
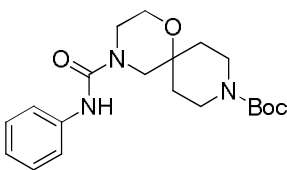
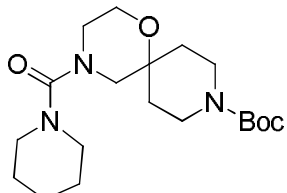
Intermedio 7A: 4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo



5 A una solución del intermedio 5A (0,150 g, 0,585 mmol) en diclorometano (6 ml) enfriado a 0 °C, se añadieron gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (0,083 ml, 0,644 mmol) y trietilamina (0,122 ml, 0,878 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche, a continuación se añadió agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (0,225 g, 97% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,55 min; MS: 297 (M+H-100).

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 7B-7D con materiales de partida adecuados:

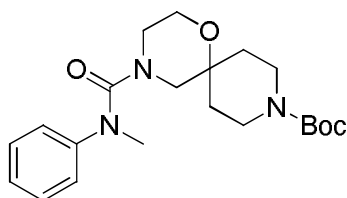
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)

7B		4-(isopropilsulfonyl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	5A	4,00	263 (M+H-100)
7C		4-(fenilcarbamoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (*1)	5A	4,01	320 (M+H-56)
7D		4-(piperidina-1-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (*2)	5A	4,18	312 (M+H-56)

*1: Se utilizó isocianato de fenilo como electrófilo

*2: Se utilizó cloruro de 1-piperidina carbonilo como electrófilo y se utilizó DIPEA como base en lugar de trietilamina.

Intermedio 7E: 4-(metil(fenil)carbamoil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-carboxilato de *terc*-butilo

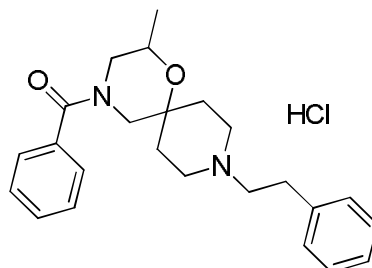


- 5 A una solución del intermedio 7C (0,120 g, 0,320 mmol) en DMF seco (1,2 ml) se añadió una mezcla de NaH (15 mg, 60% en peso en aceite mineral, 0,383 mmol) en DMF seco (0,5 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se añadió yodometano (0,040 ml, 0,639 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4)
- 10

para obtener el compuesto del título (45 mg, 36% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,39 min; MS: 334 (M+H-56).

Síntesis de los ejemplos

Ejemplo 1: clorhidrato de (2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona



5

10

Etapa 1. Compuesto del título: A una solución del intermedio 5H (0,142 g, 0,518 mmol) y trietilamina (0,173 ml, 1,242 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,173 ml, 1,242 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. A continuación se añadió una solución sat. de NaHCO₃ acuoso y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:9) para obtener el compuesto del título como su base libre (131 mg, 67% de rendimiento).

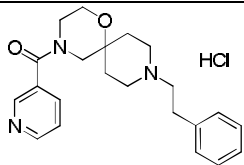
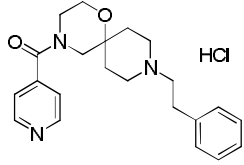
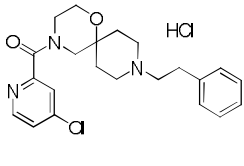
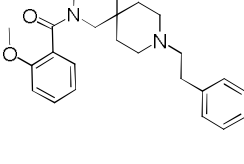
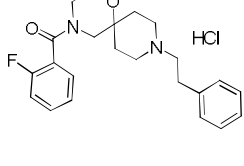
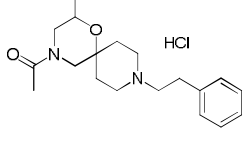
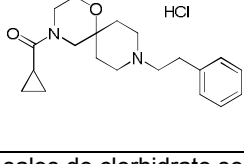
15

Etapa 2. Preparación de la sal de clorhidrato: A una solución de la base libre (28 mg, 0,074 mmol) en éter dietílico anhidro (1 ml), se añadió HCl (solución 2 M en éter dietílico, 0,041 ml, 0,081 mmol). El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar la correspondiente sal de HCl (26 mg, 86% de rendimiento).

HPLC, tiempo de retención: 4,27 min; MS: 379,2 (M+H).

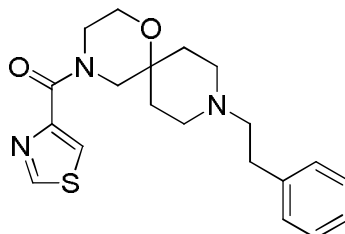
Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 2-11 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
2		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,91	365,2
3		clorhidrato de (2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona	3,64	380,2
4		clorhidrato de 1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-feniletanona	4,03	379,2

5		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-3-il)metanona	3,24	366,2
6		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-4-il)metanona	3,26	366,2
7		clorhidrato de (4-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,81	400,1
8		(2-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,91	395,2
9		clorhidrato de (2-fluorofenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,01	383,2
10		clorhidrato de 1-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona	3,42	317,2
11		clorhidrato de ciclopropil(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,81	343,2

Donde se indica, las las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 12: (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-4-il)metanona

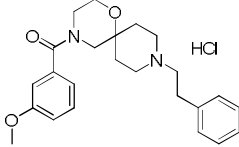
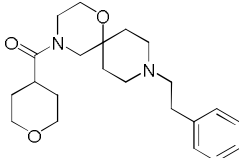
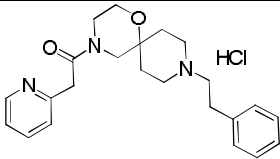
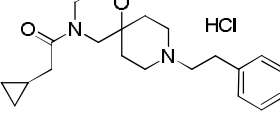
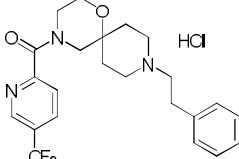
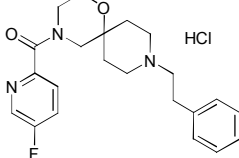
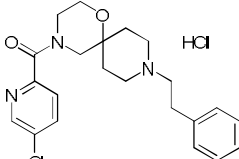
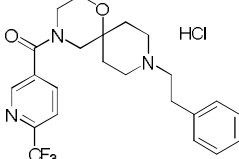


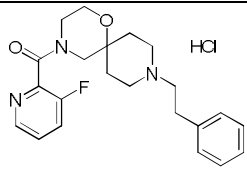
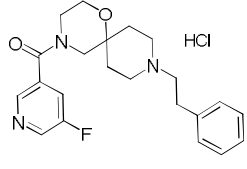
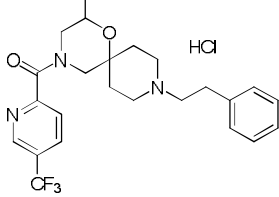
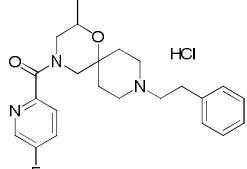
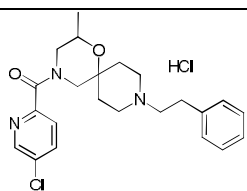
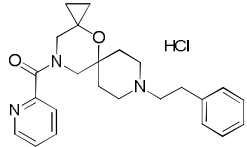
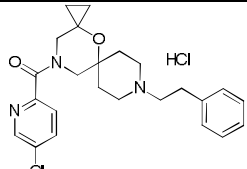
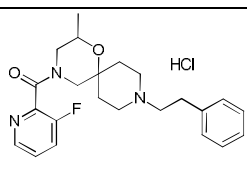
5

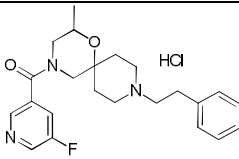
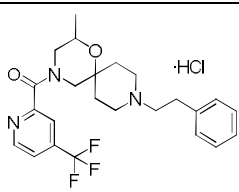
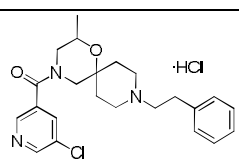
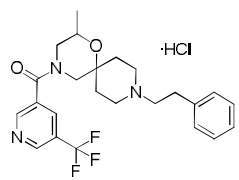
A una solución del intermedio 5G (0,085 g, 0,327 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (0,053 g, 0,392 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,075 g, 0,392 mmol) y posteriormente se añadió ácido tiazol-4-carboxílico (0,042 g, 0,327 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (71 mg, 58% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,35 min; MS: 372,1 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 13-36 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
13		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-2-il)metanona	3,8	372,1
14		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-5-il)metanona	3,33	372,1
15		clorhidrato de 1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-3-il)etanona	3,26	380,2
16		clorhidrato de 1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona	3,4	387,2

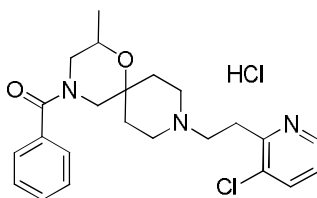
17		clorhidrato de (3-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,02	395,2
18		(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona	3,29	373,2
19		clorhidrato de 1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-2-il)etanona	3,32	380,2
20		clorhidrato de 2-ciclopropil-1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona	3,62	343,2
21		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	4,23	434,2
22		clorhidrato de (5-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,65	384,2
23		clorhidrato de (5-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,94	400,2
24		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona	4,14	434,2

25		clorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,45	384,2
26		clorhidrato de (5-fluoropiridin-3-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,53	384,2
27		clorhidrato de (2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	4,23	448
28		clorhidrato de (5-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,72	398
29		clorhidrato de (5-cloropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,26	414
30		clorhidrato de 8-fenetil-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,77	392,2
31		clorhidrato de 12-[(5-cloropiridin-2-il)carbonil]-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecano	4,36	426,2
32		clorhidrato de (3-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,8	398,2

33		clorhidrato de (5-fluoropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,89	398,2
34		clorhidrato de (2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	4,49	448,2
35		clorhidrato de (5-cloropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,06	414,2
36		clorhidrato de (2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona	4,33	448,2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 37: clorhidrato de (9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

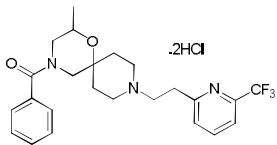
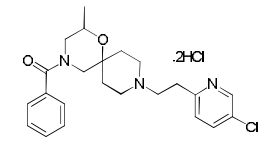
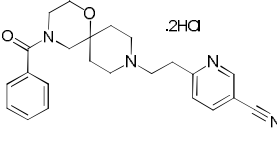
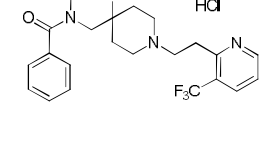
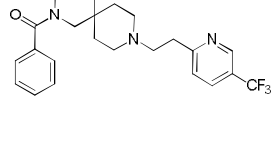
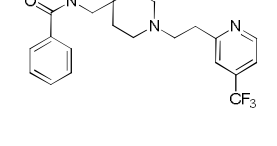


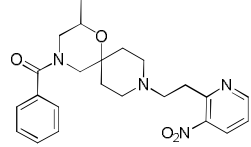
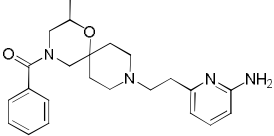
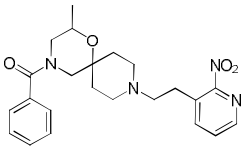
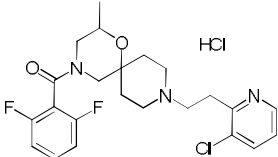
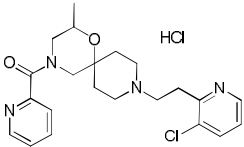
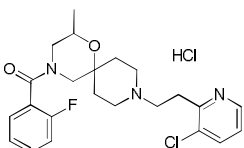
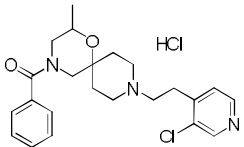
- 5 Etapa 1: trifluoroacetato de (2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona. A una solución del intermedio 6B (1,35 g, 3,59 mmol) en diclorometano (13 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,8 ml, 35,9 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título como un producto crudo (1,9 g, 72% en peso, rendimiento cuant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC, tiempo de retención: 2,13 min; MS: 275 (M+H).
- 10 Etapa 2: (2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona. El producto crudo obtenido en la etapa 1 (0,100 g, 72% en peso, 0,26 mmol) se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto de título (0,050 g, rendimiento del 70% para las dos etapas).
- 15 Etapa 3: Compuesto del título: Una solución del compuesto obtenido en la etapa 2 (0,050 g, 0,182 mmol) y 3-cloro-2-vinilpiridina (descrita en Angewandte Chemie - International Edition, vol. 52, nb 37; (2013); p. 9755 - 9758) (0,033 g, 0,237 mmol) en 2-metoxietanol (1 ml) se calentó a 120 °C en un tubo sellado con argón durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título
- 20 como su base libre (19 mg, 25% de rendimiento).

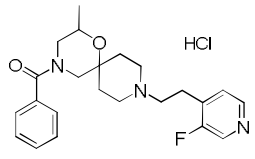
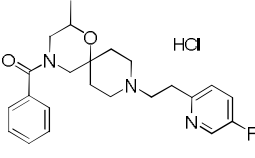
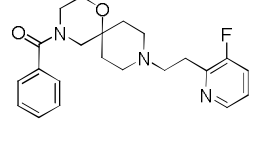
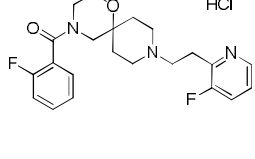
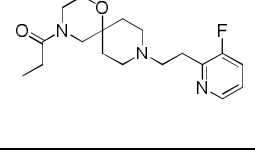
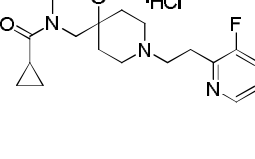
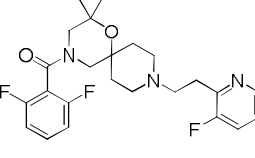
El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

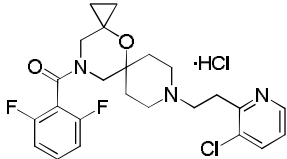
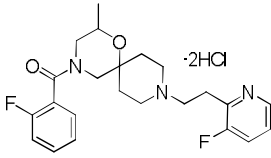
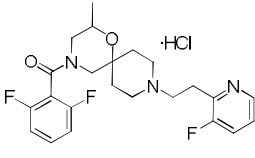
HPLC, tiempo de retención: 3,77 min; MS: 414 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 38-60 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
38		diclorhidrato de (2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,22	448,2
39		diclorhidrato de (9-(2-(5-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,87	414,1
40		diclorhidrato de 6-(2-(4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)nicotinonitrilo	3,48	405,2
41		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,07	448,2
42		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,15	448,2
43		diclorhidrato de (2-metil-9-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,15	448,2

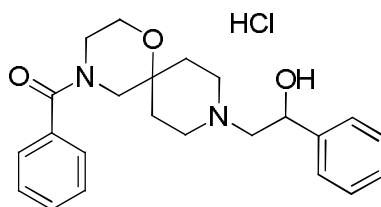
44		(2-metil-9-(2-(3-nitropiridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,67	425,2
45		(9-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,21	395,2
46		(2-metil-9-(2-(2-nitropiridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,78	425,2
47		clorhidrato de (9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2,6-difluorofenil)metanona	4,02	450,1
48		clorhidrato de (9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona	3,28	415,1
49		clorhidrato de (9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2-fluorofenil)metanona	3,91	432,1
50		clorhidrato de (9-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,78	414,2

51		clorhidrato de (9-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,56	398,2
52		clorhidrato de (9-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,57	398,2
53		(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,65	398,2
54		clorhidrato de 8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-fluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,66	428,2
55		1-(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona	3,1	350,2
56		clorhidrato de 8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(ciclopropil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,18	374,2
57		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,72	446,2

58		clorhidrato de 8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-1-ilo	3,89	462,1
59		diclorhidrato de (2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,55	416,2
60		clorhidrato de (2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,64	434,2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

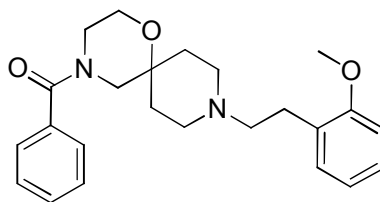
Ejemplo 61: clorhidrato de (9-(2-hidroxi-2-feniletíl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona



- 5 Etapa 1: trifluoroacetato de fenil(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona. A una solución del intermedio 6A (2,22 g, 6,16 mmol) en diclorometano (22 ml), se añadió ácido trifluoroacético (4,2 ml, 54,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó para obtener el producto del título como un producto crudo (4,43 g, 52% en peso, rendimiento cuant.). HPLC, tiempo de retención: 1,73 min; MS: 261,1 (M+H).
- 10 Etapa 2: fenil(1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona. El producto crudo obtenido en la etapa 1 (0,6 g, 52% en peso) se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa de NaOH 1 M. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto de título (0,150 g, rendimiento del 69% para las dos etapas).
- 15 Etapa 3: Compuesto del título: Una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 2 (0,075 g, 0,288 mmol), 2-feniloxirano (0,033 ml, 0,288 mmol), y perclorato de litio (0,037 ml, 0,346 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 3 días. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (21 mg, 19% de rendimiento).
- 20 El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 3,47 min; MS: 381,2 (M+H).

Ejemplo 62: (9-(2-metoxifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

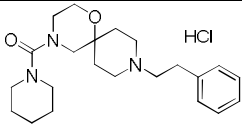
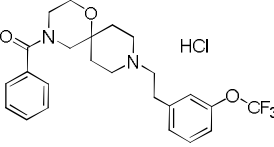
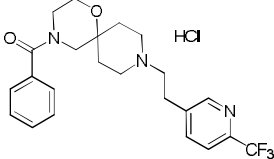
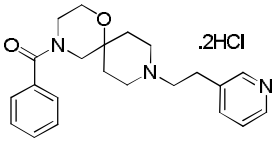
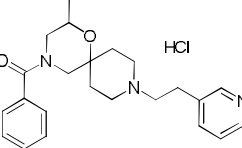
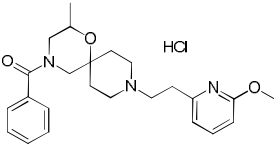
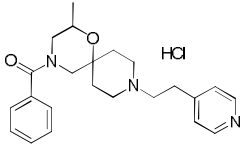
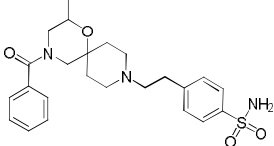


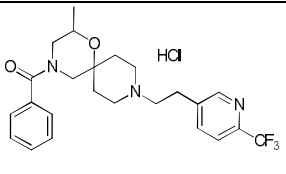
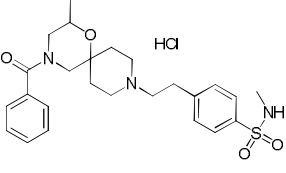
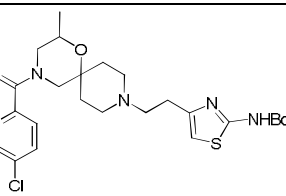
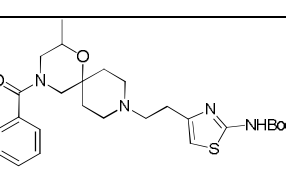
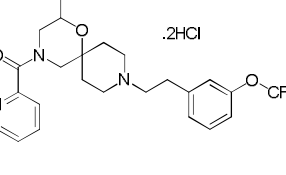
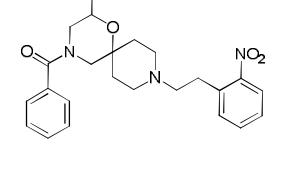
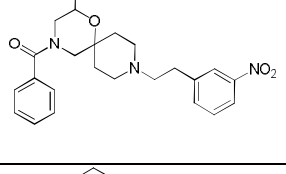
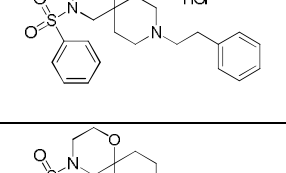
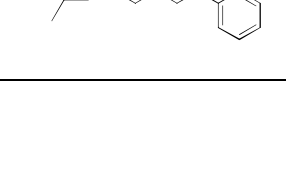
5 Una mezcla del producto crudo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 61 (0,300 g, 65% en peso, 0,521 mmol), 1-(2-bromoetil)-2-metoxibenceno (0,118 g, 0,547 mmol), yoduro de sodio (0,047 g, 0,313 mmol) y K₂CO₃ (0,360 g, 2,60 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla de
10 reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (155 mg, 76% de rendimiento).

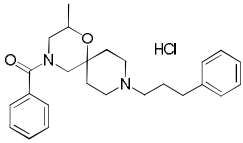
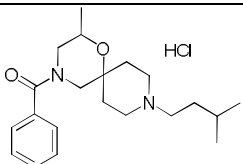
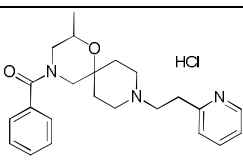
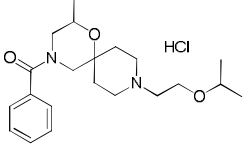
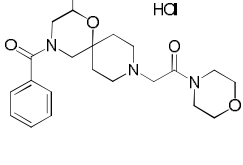
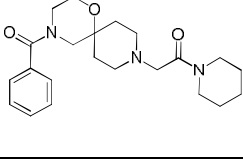
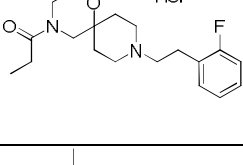
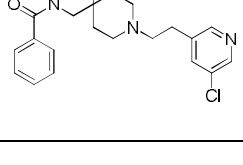
HPLC, tiempo de retención: 3,89 min; MS: 395,2 (M+H).

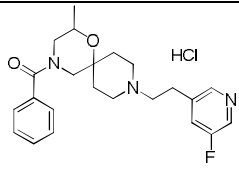
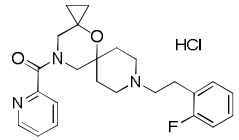
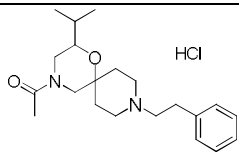
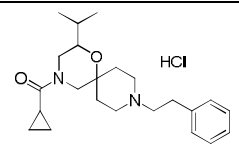
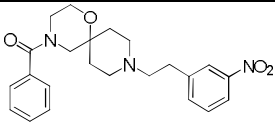
Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 63-97 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
63		clorhidrato de fenil(9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,01	366,2
64		9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida	3,84	380,2
65		clorhidrato de ciclopropil(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,44	329,2
66		(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona	3,34	366,2
67		clorhidrato de N-metil-9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-	4,22	394,2

		carboxamida		
68		clorhidrato de (9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piperidin-1-il)metanona	3,95	372,2
69		clorhidrato de fenil(9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,64	449,2
70		clorhidrato de fenil(9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,86	434,2
71		diclorhidrato de fenil(9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	2,98	366
72		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,27	380,1
73		clorhidrato de (9-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,88	410,1
74		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,27	380,1
75		4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)bencenosulfonamida	3,31	458

76		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,09	448,1
77		clorhidrato de 4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)-N-metilbencenosulfonamida	3,52	472
78		(4-(2-(4-(5-cloropicolinoil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	4,28	536
79		(4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	4,22	501,1
80		diclorhidrato de (2-metil-9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona	4,45	464,2
81		(2-metil-9-(2-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,26	424,2
82		(2-metil-9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,28	424,2
83		clorhidrato de 9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano	4,42	401,1
84		4-(isopropilsulfonil)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano	3,84	367,2

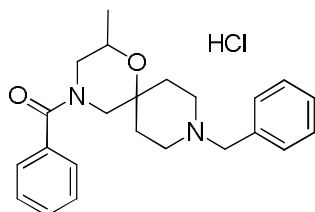
85		clorhidrato de (2-metil-9-(3-fenilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	4,39	393,2
86		clorhidrato de (9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,93	345,2
87		clorhidrato de (2-metil-9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,3	380,2
88		clorhidrato de (9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,58	361,2
89		clorhidrato de 2-(4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-morfolinoetanona	2,97	402,2
90		clorhidrato de 2-(4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-(piperidin-1-il)etanona	3,57	400,2
91		clorhidrato de 1-(9-(2-(2-fluorofenil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona	3,89	349,2
92		diclorhidrato de (9-(2-(5-cloropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,9	414,2

93		clorhidrato de (9-(2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,52	398,2
94		clorhidrato de 8-(2-fluorofenil)-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,98	410,2
95		clorhidrato de 1-(2-isopropil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona	4,2	345,2
96		clorhidrato de ciclopropil(2-isopropil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,64	371,2
97		(9-(3-nitrofenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona (1*)	3,9	410,2

(1*) DIPEA se utilizó como base en lugar de K_2CO_3

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

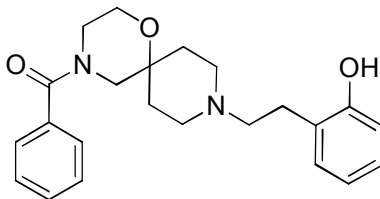
Ejemplo 98: clorhidrato de (9-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona



- 5 A una solución del producto crudo obtenido en la etapa 1 del ejemplo 37 (0,150 g, 60% en peso, 0,232 mmol) y benzaldehído (0,03 ml, 0,301 mmol) en THF (1,6 ml), se añadió ácido acético (0,029 ml, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, a continuación se añadió triacetoxiborohidruro (0,245 g, 1,160 mmol) en cuatro partes durante 5 h. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (84 mg, 100% de rendimiento).

A una solución de la base libre (84 mg, 0,23 mmol) en éter dietílico anhidro (3 ml), se añadió HCl (solución 2 M en éter dietílico, 0,119 ml, 0,23 mmol). Los sólidos se eliminaron por filtración y se secaron a vacío para dar la correspondiente sal de HCl (54 mg, 56% de rendimiento).

- 15 HPLC, tiempo de retención: 4,25 min; MS: 365,2 (M+H).

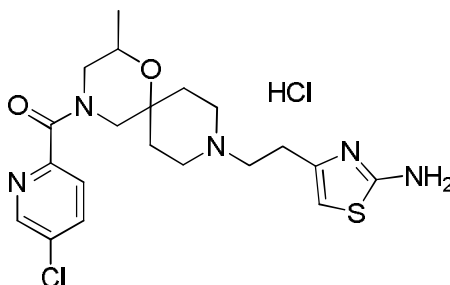
Ejemplo 99: (9-(2-hidroxifenil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

A una solución del ejemplo 62 (0,118 g, 0,299 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (0,90 ml, 1 M en diclorometano, 0,90 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a -10 °C durante 1 h, a continuación se agitó a -10 °C durante 1 h y 2 h a 0 °C. A continuación se añadió una solución acuosa de NaOH 8 M hasta pH 8-9 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0,045 g, 39% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,84 min; MS: 381,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 100-101 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
100		clorhidrato de (3-hidroxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,52	381,2
101		(2-hidroxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,53	381,2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 102: clorhidrato de (9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-cloropiridin-2-il)metanona

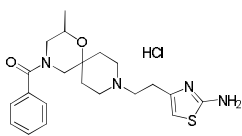
A una solución del ejemplo 78 (0,086 g, 0,160 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,45 ml, 5,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche y, a continuación, el disolvente se evaporó. El

residuo se purificó mediante cromatografía flash, C_{18} , gradiente de NH_4HCO_3 acuoso pH 8 hasta acetonitrilo, y a continuación se filtró a través de una resina de intercambio iónico ácida (cartucho SCX) para obtener el compuesto del título como su base libre (0,021 g, 33% de rendimiento).

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

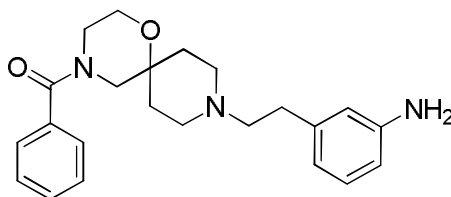
5 HPLC, tiempo de retención: 3,11 min; MS: 436,1 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 103 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
103		clorhidrato de (9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,08	401

La sal de clorhidrato se preparó como se describe en el ejemplo 1.

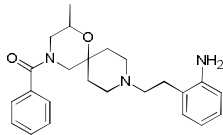
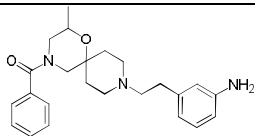
Ejemplo 104: (9-(3-aminofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona

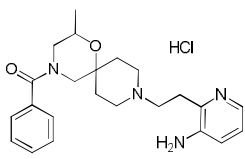
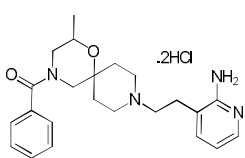


10

Una mezcla del ejemplo 97 (0,175 g, 0,427 mmol), y paladio (18 mg, 10% en peso sobre carbón) en metanol (3,3 ml) se agitó a t.a. con 4 bares de H_2 durante toda la noche. A continuación, los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para obtener el compuesto del título (0,137 g, 85% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,10 min; MS: 380,2 (M+H).

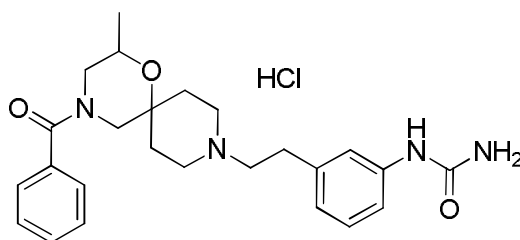
15 Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 105-108 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
105		(9-(2-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,72	394,2
106		(9-(3-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,49	394,2

		il)(fenil)metanona		
107		clorhidrato de (9-(2-(3-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	2,89	395,2
108		diclorhidrato de (9-(2-(2-aminopiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona	3,35	395,2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

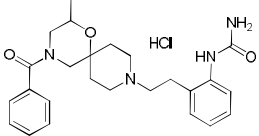
Ejemplo 109: clorhidrato de 1-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea



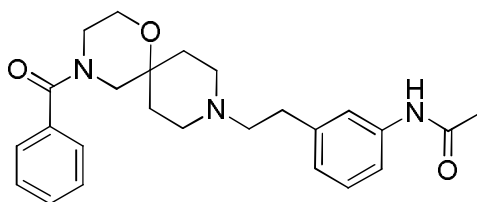
- 5 A una solución del ejemplo 106 (0,041 g, 0,104 mmol) en una mezcla de ácido acético:agua 1:1,5 (0,6 ml), se añadió cianato de potasio (0,013 g, 0,156 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió sol. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (0,016 g, 36% de rendimiento).
- 10 El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 3,21 min; MS: 437,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 110 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
110		clorhidrato de 1-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea	3,26	437,2

Ejemplo 111: N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida



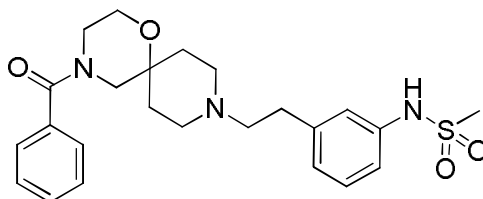
A una solución del ejemplo 104 (0,067 g, 0,175 mmol) y trietilamina (0,037 ml, 0,263 mmol) en diclorometano (1,8 ml), se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,014 ml, 0,193 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió sol. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (60 mg, 81% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,09 min; MS: 422,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 112-113 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
112		clorhidrato de <i>N</i> -(2-(2-(4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida	3,43	436,2
113		clorhidrato de <i>N</i> -(3-(2-(4-benzoyl-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida	3,42	436,2

Las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

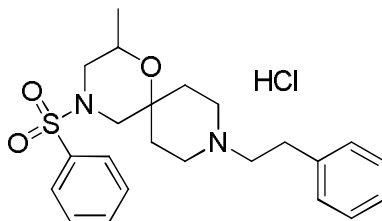
Ejemplo 114: *N*-(3-(2-(4-benzoyl-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)metanosulfonamida



A una solución del ejemplo 104 (0,067 g, 0,175 mmol) y trietilamina (0,037 ml, 0,263 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,193 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió dis. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), a continuación se añadieron gota a gota más trietilamina (0,024 ml, 0,175 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,007 ml, 0,090 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se volvió a agitar a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió dis. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4)

para obtener el compuesto del título (46 mg, 58% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,30 min; MS: 458,2 (M+H).

Ejemplo 115: clorhidrato de 2-metil-9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano



- 5 A una solución del intermedio 5H (0,100 g, 0,364 mmol) y trietilamina (0,076 ml, 0,547 mmol) en diclorometano (3,5 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (0,051 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (104 mg, 69% de rendimiento).

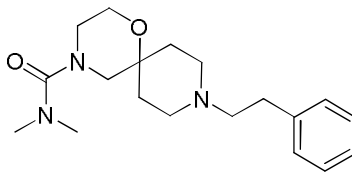
El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 4,81 min; MS: 415,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 116 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
116		clorhidrato de 4-(isopropilsulfonil)-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano	4,23	381,2

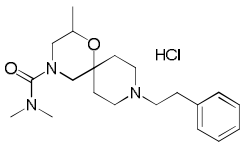
15 **Ejemplo 117: N,N-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida**



- 20 A una solución del intermedio 5G (0,075 g, 0,29 mmol) y trietilamina (0,060 ml, 0,43 mmol) en diclorometano (3 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota cloruro dimetilcarbámico (0,032 ml, 0,34 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara t.a. y se agitó durante toda la noche. A continuación se añadió dis. sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (63 mg, 66% de rendimiento).

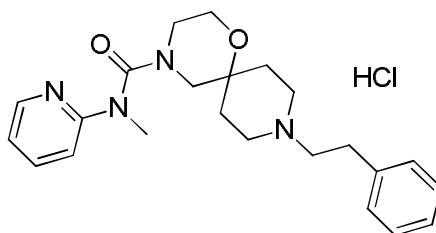
HPLC, tiempo de retención: 3,33 min; MS: 332,2 (M+H).

- 25 Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 118 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
118		clorhidrato de <i>N,N</i> -2-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida	3,65	346,2

La sal de clorhidrato se preparó como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 119: clorhidrato de *N*-metil-9-fenetil-*N*-(piridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida

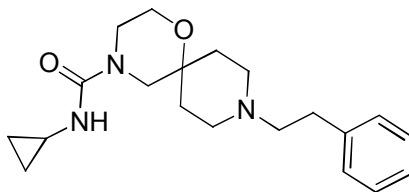


5 A una solución de 2-(metilamino)piridina (0,033 ml, 0,317 mmol) en cloroformo (3,6 ml), se añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,59 mmol) y una solución de trifosgeno (94 mg, 0,317 mmol) en cloroformo (3,6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, a continuación se añadió una solución del intermedio 5G (0,075 g, 0,288 mmol) en cloroformo (3,6 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h y, a continuación, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (60 mg, 53% de rendimiento).

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 3,57 min; MS: 395,2 (M+H).

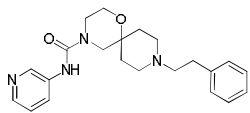
Ejemplo 120: *N*-ciclopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida



15 A una solución del intermedio 5G (0,050 g, 0,131 mmol) en cloroformo (1,8 ml) enfriado a 0° C se añadieron trietilamina (0,060 ml, 0,432 mmol) y una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (0,087 g, 0,432 mmol) en cloroformo (0,5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se añadió una solución de ciclopropilamina (0,022 ml, 0,317 mmol) en cloroformo (3,6 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió agua, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

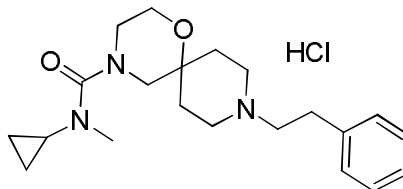
con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (64 mg, 65% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,10 min; MS: 344,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 121 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
121		9-fenil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida	3,28	381,2

5

Ejemplo 122: clorhidrato de N-ciclopropil-N-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida



A una suspensión de NaH (8 mg, 60% en peso en aceite mineral, 0,205 mmol) en DMF seco (0,2 ml) enfriado a 0 °C, se añadió el ejemplo 120 (64 mg, 0,186 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación se añadió yodometano (0,012 ml, 0,186 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (12 mg, 18% de rendimiento).

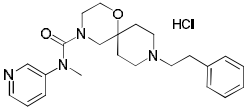
10

15 El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

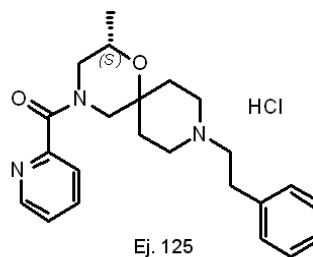
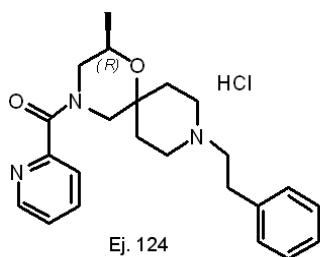
HPLC, tiempo de retención: 3,61 min; MS: 358,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 123 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)

123		clorhidrato de <i>N</i> -metil-9-fenetil- <i>N</i> -(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-carboxamida	3,29	395,2
-----	---	--	------	-------

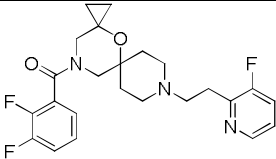
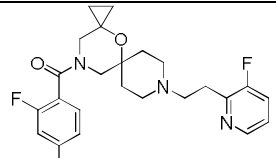
Ejemplos 124 y 125: clorhidrato de (*R*)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona y clorhidrato de (*S*)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona

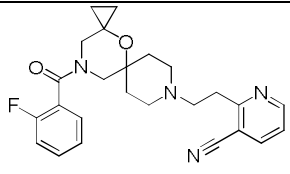
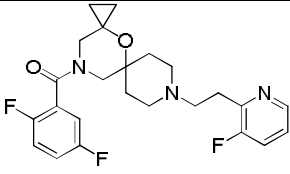
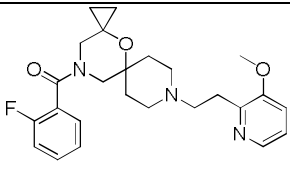
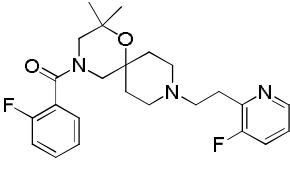
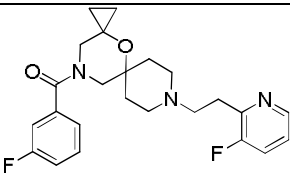
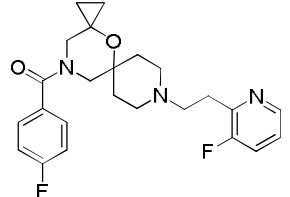
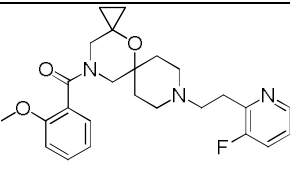


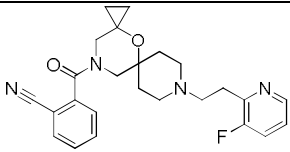
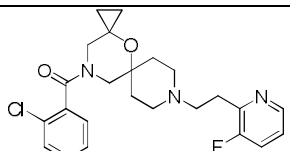
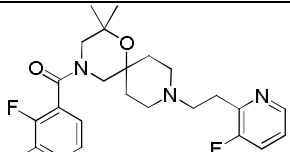
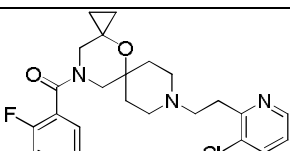
- 5 Partiendo del ejemplo 3, se llevó a cabo una separación HPLC preparativa quiral (columna Chiracel ODH; temperatura: ambiente; caudal: 0,8 ml/min; eluyente: n-Heptano/EtOH 90/10 v/v), obteniendo los ejemplo 124 y 125 como bases libres. Sus sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 3,65 min; MS: 380,2 (M+H)

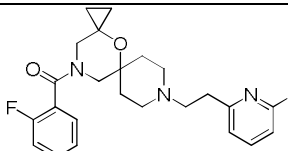
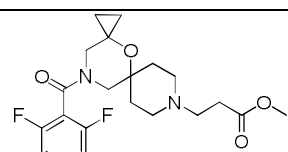
- 10 **Los ejemplos 126 a 138** se prepararon conforme con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, con los materiales de partida adecuados:

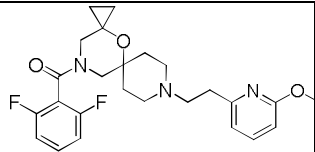
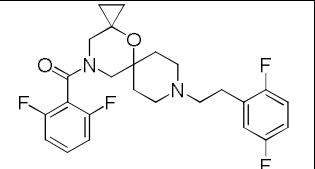
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
126		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,71	446,2
127		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,69	446,2

128		2-(2-(12-(2-fluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo	3,52	435,2
129		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,72	446,2
130		12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,53	440,2
131		(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,77	430,2
132		12-[(3-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,6	428,2
133		12-[(4-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,64	428,2
134		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-metoxifenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,58	440,2

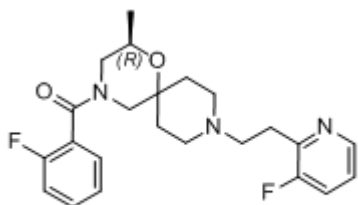
135		2-(8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-carbonil)benzonitrilo	3,43	435,2
136		12-[(2-clorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,74	444,1
137		(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	4,00 (método B)	448,2
138		8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	4.01	462.1

Los ejemplos 139 a 142 se prepararon conforme con el procedimiento descrito en el Ejemplo 62, con los materiales de partida adecuados:

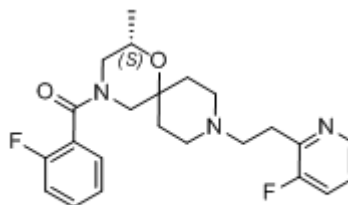
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
139		12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,98	440,2
140		3-(12-(2,6-difluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)propanoato de metilo	3,43	409,1

141		12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecano	4,17	458,2
142		8-(2,5-difluorofenil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazaespiro[2.1.5.3]tridecano	4,81 (método B)	463,2

Ejemplos 143 y 144: (*R*)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona y (*S*)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Ej 143



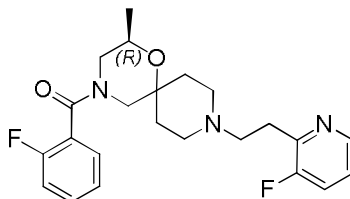
Ej 144

5

Comenzando desde el ejemplo 59, se llevó a cabo una separación por HPLC preparativa quiral, (columna: Chiralpak IC; temperatura: ambiente; caudal: 11 mL/min; eluyente: n-Heptano/(EtOH + 0,33% DEA) 70/30 v/v) y se obtuvieron los ejemplos 143 y 144.

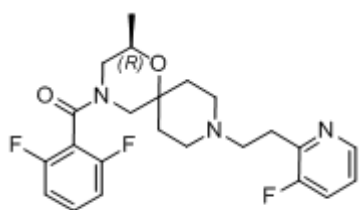
HPLC, tiempo de retención: 3,55 min; MS: 416,2 (M+H)

10 **Método alternativo para la síntesis del Ejemplo 143:** (*R*)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

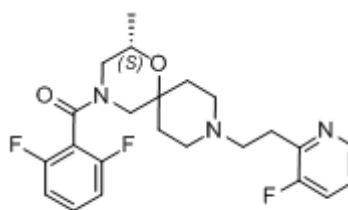


El **Ejemplo 143** también se preparó conforme con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, con el intermedio 6AC como material de partida, etanol como el solvente de la reacción y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C.

15 **Ejemplos 145 y 146:** (*R*)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona y (*S*)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona



Ej 145



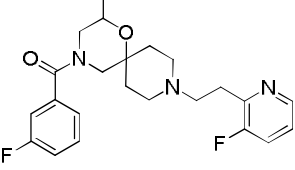
Ej 146

Comenzando desde el ejemplo 60, se llevó a cabo una separación por HPLC preparativa quiral, (columna: Chiralpak IA; temperatura: ambiente; caudal: 10 mL/min; eluyente: n-Heptano/(EtOH + 0,33% DEA) 70/30 v/v) y se obtuvieron los ejemplos 145 y 146.

5 HPLC, tiempo de retención: 3,64 min; MS: 434,2 (M+H)

Los **Ejemplos 147 a 151** se prepararon conforme con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, con los materiales de partida adecuados, etanol como el solvente y se calentaron a 90 °C:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
147		(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,73 (método B)	434,2
148		(2,4-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,70 (método B)	434,2
149		(2,5-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,70 (método B)	434,2
150		(2-clorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,72 (método B)	432,2

151		(3-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona	3,61 (método B)	416,2
-----	---	--	--------------------	-------

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

Ensayo de un radioligando del receptor σ_1 humano

- 5 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de ensayo al receptor σ_1 humano, se utilizaron membranas HEK-293 transfectadas y [3 H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia de tampón o de Haloperidol 10 μ M para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a un pH de 8. Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

Ensayo de un radioligando del receptor opioide μ humano

- 15 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de ensayo al receptor opioide μ humano, se utilizaron membranas de células CHO-K1 transfectadas y [3 H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 20 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H]-DAMGO 1 nM en ausencia o presencia de tampón o de Naloxona 10 μ M para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM y MgCl₂ 5 mM a un pH de 7.4. Las placas se incubaron a 27°C durante 60 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

Resultados:

- 25 Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como Ki que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.
- 30 Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 y al receptor opioide μ expresada como Ki:
- + Ambas Ki- μ y Ki- σ_1 $\geq$ 500 nM
 - ++ Una Ki < 500 nM mientras que la otra Ki es $\geq$ 500 nM
 - +++ Ambas Ki- μ y Ki- σ_1 < 500 nM
 - ++++ Ambas Ki- μ y Ki- σ_1 < 100 nM
- 35 Todos los compuestos preparados en la presente solicitud muestran unión al receptor σ_1 y el receptor opioide μ , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

	Unión dual de μ y σ_1
Ej	

1	++++
2	++++
3	+++
4	++
5	++
6	+
7	+
8	+++
9	++++
10	+
11	+++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	+++
18	+
19	++
20	++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+
25	++
26	++

27	++++
28	++++
29	++++
30	+++
31	++++
32	++
33	+++
34	+++
35	+++
36	++
37	+++
38	++
39	+++
40	+
41	++
42	++
43	+++
44	+
45	+
46	+
47	+++
48	++
49	+++
50	++++
51	+++
52	+++

53	+++
54	++++
55	+
56	+
57	+++
58	+++
59	+
60	+
61	+
62	+++
63	++
64	+
65	+++
66	+
67	++++
68	+++
69	++++
70	++
71	+
72	+++
73	+++
74	+++
75	+
76	+++
77	+
78	+

79	+
80	++
81	+
82	+
83	++
84	+++
85	+++
86	+
87	++
88	+
89	+
90	+
91	++
92	++++
93	+++
94	+++
95	+
96	+++
97	+
98	+++
99	+++
100	+++
101	+++
102	++
103	++
104	+

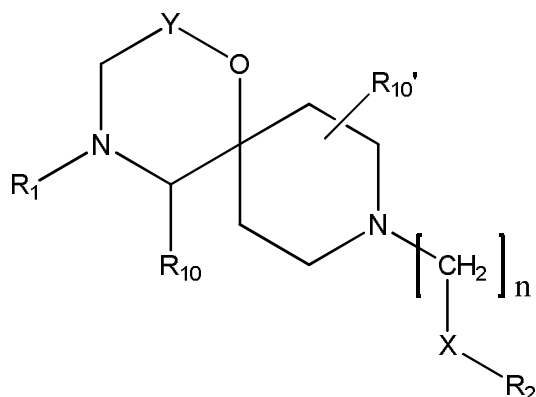
ES 2 678 770 T3

105	+
106	+
107	+
108	+++
109	++
110	++
111	++
112	++
113	+++
114	++
115	+++
116	+++
117	++
118	+
119	++
120	+
121	+
122	+++
123	+
124	++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	++++
130	++

131	+++
132	+++
133	++++
134	+
135	++
136	+++
137	+++
138	++++
139	+++
140	+
141	+++
142	++++
143	++
144	++
145	++
146	++
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+

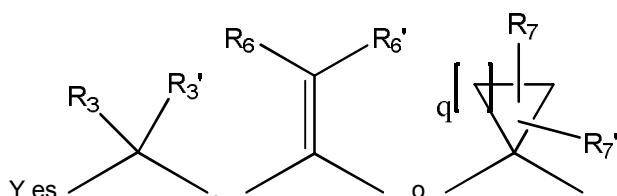
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I),



(I)

- 5 donde



n es 1 o 2;

q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

X es un enlace, -C(O)O-, -C(O)NR₈-, -C(O)-, -O- o -C(R₄R₄)-;

- 10 R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉'', NR₉C(O)R₉', -NR₉S(O)₂R₉', -S(O)₂NR₉R₉', -NR₉C(O)NR₉R₉'', -SR₉, -S(O)R₉, S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', =O, -OCH₂CH₂OH, -NR₉S(O)₂NR₉R₉'';

- 15 R₃ y R₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₉, y -OR₉;

R₄ es hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉', -NR₉C(O)R₉', -NR₉R₉'', heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

- 25 R₄' es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, y alquilcicloalquilo sustituido o no

sustituido, $-NR_8R_8$, donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$ y $-C(O)NR_9R_9$;

- 5 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

- 10 R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9$, $NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, y haloalcoxi;

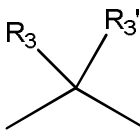
- 15 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido u $-O$ -alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

- 20 donde los restos alquilo, alqueno o alquino, si están definidos por R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_7' , R_8 , R_8' , R_{10} y R_{10}' están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR_9$, $-SR_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_9R_9$;

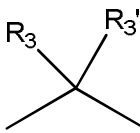
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

- 25 aplicando las siguientes condiciones:



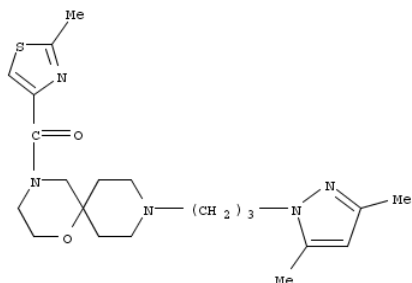
cuando Y es $-CH_2-$ siendo R_3 y R_3' hidrógeno, siendo R_1 $C(O)R_5$, y

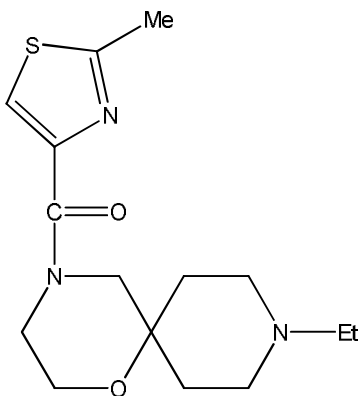
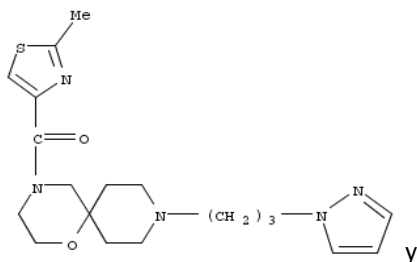
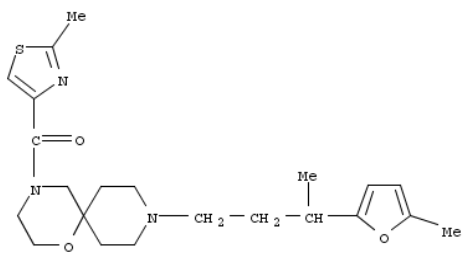
$-(CH_2)_n-X-R_2$ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C; y



cuando Y es $-CH_2-$ siendo R_3 y R_3' hidrógeno, siendo R_1 $C(O)R_5$, y X no siendo $-C(R_4R_4)-$, entonces n sería 2;

quedando excluidos los siguientes compuestos:





2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

- 5 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo si está sustituido, está sustituido por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, y $-OR_9$;

y/o

- 10 R_4 es hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)R_9'$, $-NR_9R_9''$;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde

- 15 R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; donde cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $NR_9C(O)R_9'$, $-NR_9S(O)_2R_9'$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9''$;
- 20 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

- 5 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, 10 furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferentemente el heterociclo es piridina, piperidina, tiazol, morfolina,

y/o

- 15 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo C_{1-6} es isopropilo;

y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

- 20 y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 donde

- 30 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, donde cicloalquilo, heterociclilo o arilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo, están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, y $-OR_9$;

- 35 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

donde

el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo, más preferentemente fenilo;

y/o

- 40 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, 45 furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

el alquilo es alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, preferentemente el alquilo es metilo,

- y/o
- el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o 2-metilpropilo; preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo o isopropilo
- y/o
- 5 el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;
- y/o
- 10 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente entre cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- o preferentemente R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 donde
- X es un enlace, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_8-$, $-C(O)-$, $-O-$ o $-C(R_4R_4')$, donde
- 20 R_4 es hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-COOR_9$, $-CONR_9R_9'$, $-NR_9COR_9$, $-NR_9R_9''$;
- R_4 es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;
- R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o
- 25 no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,
- R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;
- y donde
- 30 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;
- y/o
- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo;
- 35 preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- 40 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
- y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;
- y/o
- 45 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, donde

- 5 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8$, donde dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo si están sustituidos también en alquilarilo, alquilheterociclilo, alquilocicloalquilo están sustituidos por sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$ y $-C(O)NR_9R_9$;

R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

- 15 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9'' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

y donde

- 20 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o

- el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferentemente, el heterociclo es piridina, tiazol, tetrahidropirano o piperidina;

- 30 y/o el alquilo es alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente el alquilo es metilo o etilo;

- y/o el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, isopropilo;

y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

- 40 y/o el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente entre cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

- 45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 donde

- 50 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

donde

- 5 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, 2-metilpropilo; preferentemente metilo;
y/o

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

- 10 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el anillo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente fenilo;

y/o

- 15 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

- 25 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente entre cicloalquilo C_{3-6} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

o

preferentemente R_6 , R_6' , R_7 y R_7' son hidrógeno;

- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 donde

- 35 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, -O-alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, -O-alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido u -O-alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente a partir de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, isopropilo, 2-metilpropilo;

y/o

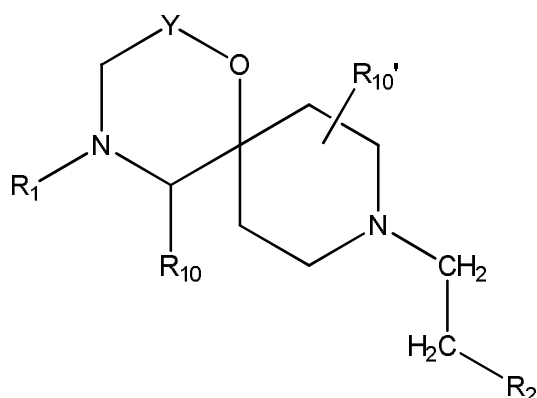
- 40 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

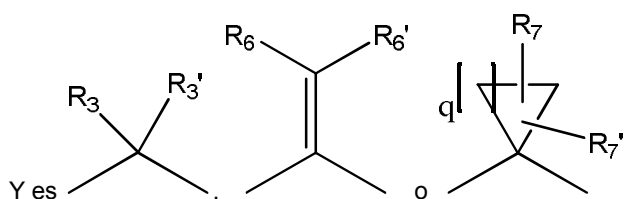
o preferentemente R_{10} y R_{10}' son hidrógeno.

- 45 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I'



(I')

donde



5 q es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R_{8'};

15 R₆, R_{6'}, R₇ y R_{7'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

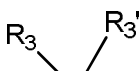
20 R₈ y R_{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₉, R_{9'} y R_{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido mientras que R_{9'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

25 R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido u -O- alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

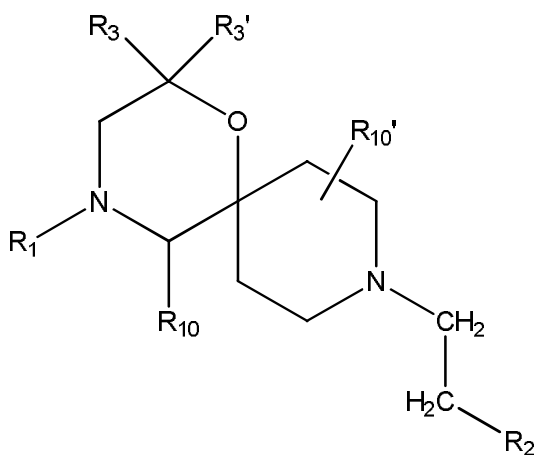
30 aplicando las siguientes condiciones:



cuando Y es , y

-(CH₂)₂-R₂ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I''



(I'')

donde

R₁ es C(O)R₅ o S(O)₂R₅;

10 R₂ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₅ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, -NR₈R_{8'};

R₆, R_{6'}, R₇ y R_{7'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

20 R₈ y R_{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

25 R₉, R_{9'} y R_{9''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido mientras que R_{9'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

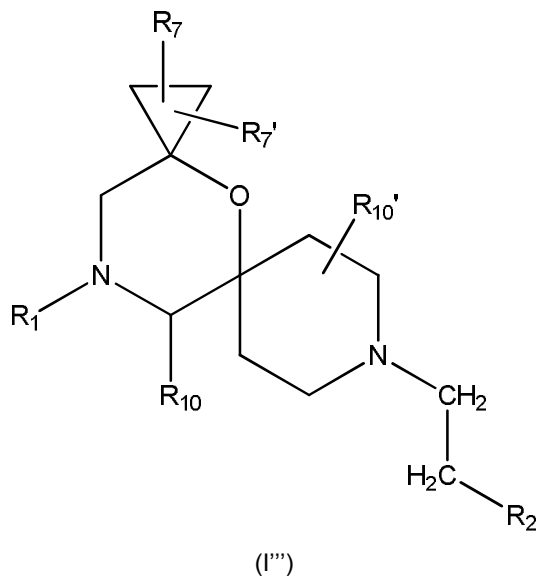
R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, -O-alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido u -O- alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

aplicando las siguientes condiciones:

cuando $-(CH_2)_2-R_2$ es alquilo, entonces dicho alquilo contiene 6 o menos átomos de C.

11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I'''



R_1 es $C(O)R_5$ o $S(O)_2R_5$;

R_2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 R_5 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo sustituido o no sustituido y alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-NR_8R_8'$;

15 R_6 , R_6' , R_7 y R_7' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido;

R_8 y R_8' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido mientras que R_9''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

25 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, $-O$ -alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido u $-O$ - alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 12. Un compuesto conforme con cualquiera una de las reivindicaciones 1 a 11 en donde el compuesto se selecciona a partir de

EJ.	Nombre químico
-----	----------------

1	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
2	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
3	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
4	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-feniletanona
5	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-3-il)metanona
6	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-4-il)metanona
7	(4-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
8	(2-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
9	(2-fluorofenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
10	1-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
11	ciclopropil(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
12	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-4-il)metanona
13	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-2-il)metanona
14	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tiazol-5-il)metanona
15	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-3-il)etanona
16	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona
17	(3-metoxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
18	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
19	1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)-2-(piridin-2-il)etanona
20	2-ciclopropil-1-(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
21	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
22	(5-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
23	(5-cloropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
24	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
25	(3-fluoropiridin-2-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
26	(5-fluoropiridin-3-il)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
27	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
28	(5-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
29	(5-cloropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
30	8-fenetil-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
31	12-[(5-cloropiridin-2-il)carbonil]-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
32	(3-fluoropiridin-2-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
33	(5-fluoropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

34	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
35	(5-cloropiridin-3-il)(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
36	(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona
37	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
38	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
39	(9-(2-(5-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
40	6-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)nicotinonitrilo
41	(2-metil-9-(2-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
42	(2-metil-9-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
43	(2-metil-9-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
44	(2-metil-9-(2-(3-nitropiridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
45	(9-(2-(6-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
46	(2-metil-9-(2-(2-nitropiridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
47	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2,6-difluorofenil)metanona
48	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
49	(9-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(2-fluorofenil)metanona
50	(9-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
51	(9-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
52	(9-(2-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
53	(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
54	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-fluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
55	1-(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona
56	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(ciclopropil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
57	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
58	8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
59	(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
60	(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

61	(9-(2-hidroxi-2-feniletíl)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
62	(9-(2-metoxifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
63	fenil(9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
64	9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
65	ciclopropil(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
66	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
67	N-metil-9-fenetil-N-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
68	(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piperidin-1-il)metanona
69	fenil(9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
70	fenil(9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
71	fenil(9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
72	(2-metil-9-(2-(piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
73	(9-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
74	(2-metil-9-(2-(piridin-4-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
75	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)bencenosulfonamida
76	(2-metil-9-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
77	4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)-N-metilbencenosulfonamida
78	(4-(2-(4-(5-cloropicolinoil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
79	(4-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
80	(2-metil-9-(3-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
81	(2-metil-9-(2-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
82	(2-metil-9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
83	9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
84	4-(isopropilsulfonil)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
85	(2-metil-9-(3-fenilpropil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
86	(9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
87	(2-metil-9-(2-(piridin-2-il)etil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
88	(9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
89	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-morfolinoetanona
90	2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)-1-(piperidin-1-il)etanona
91	1-(9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)propan-1-ona

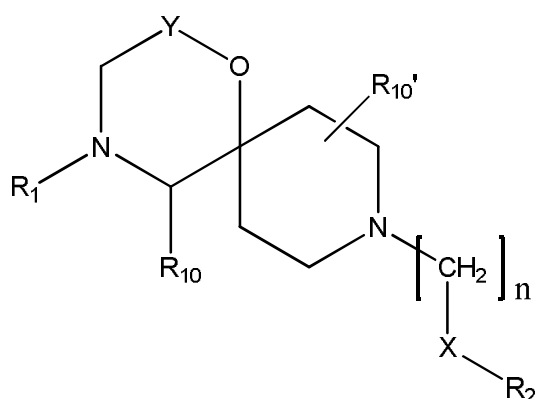
92	(9-(2-(5-cloropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
93	(9-(2-(5-fluoropiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
94	8-(2-fluorofenetil)-12-[(piridin-2-il)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
95	1-(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)etanona
96	ciclopropil(2-isopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
97	(9-(3-nitrofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
98	(9-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
99	(9-(2-hidroxifenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
100	(3-hidroxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
101	(2-hidroxifenil)(9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
102	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(5-cloropiridin-2-il)metanona
103	(9-(2-(2-aminotiazol-4-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
104	(9-(3-aminofenetil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
105	(9-(2-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
106	(9-(3-aminofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
107	(9-(2-(3-aminopiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
108	(9-(2-(2-aminopiridin-3-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(fenil)metanona
109	1-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
110	1-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)urea
111	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
112	N-(2-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
113	N-(3-(2-(4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)acetamida
114	N-(3-(2-(4-benzoil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il)etil)fenil)metanosulfonamida
115	2-metil-9-fenetil-4-(fenilsulfonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
116	4-(isopropilsulfonil)-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano
117	N,N-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
118	N,N,2-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
119	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-2-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
120	N-ciclopropil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
121	9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
122	N-ciclopropil-N-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida
123	N-metil-9-fenetil-N-(piridin-3-il)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano-4-carboxamida

124	(R)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
125	(S)-(2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)(piridin-2-il)metanona
126	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
127	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,4-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
128	2-(2-(12-(2-fluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo
129	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2,5-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
130	12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
131	(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
132	12-[(3-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
133	12-[(4-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
134	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-[(2-metoxifenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
135	2-(8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-12-carbonil)benzonitrilo
136	12-[(2-clorofenil)carbonil]-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
137	(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
138	8-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)-12-[(2,3-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
139	12-[(2-fluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
140	metil 3-(12-(2,6-difluorobenzoil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)propanoate
141	12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
142	8-(2,5-difluorofenetil)-12-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
143	(R)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
144	(S)-(2-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
145	(R)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
146	(S)-(2,6-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
147	(2,3-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

148	(2,4-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
149	(2,5-difluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
150	(2-clorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona
151	(3-fluorofenil)(9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-4-il)metanona

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla o una de sus sales correspondientes.

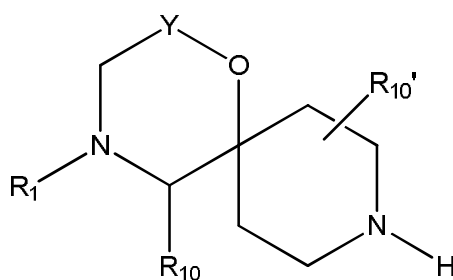
13. Un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



(I)

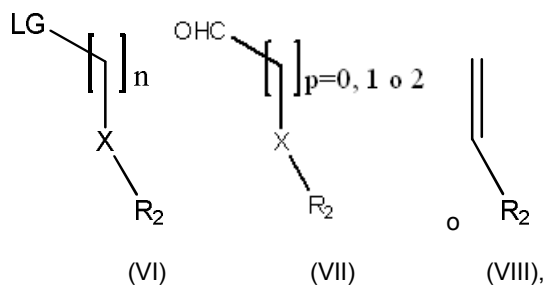
donde R_1 , R_2 , R_{10} , R_{10}' , X , Y , y n son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores,

donde un compuesto de fórmula VH o su sal adecuada como el clorhidrato



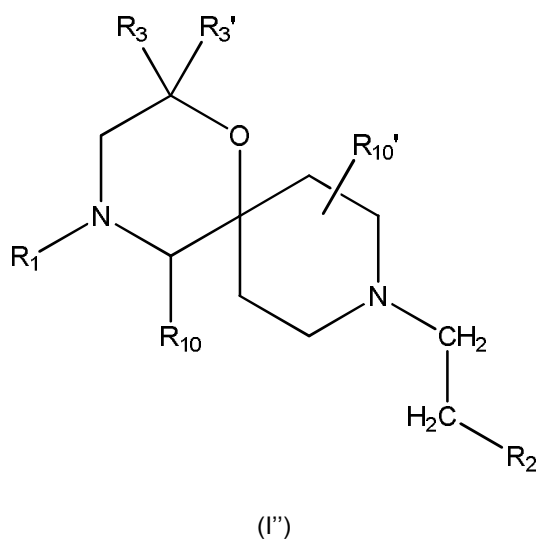
(VH)

donde R_1 , R_{10} , R_{10}' , e Y son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con las fórmulas VI, VII u VIII.



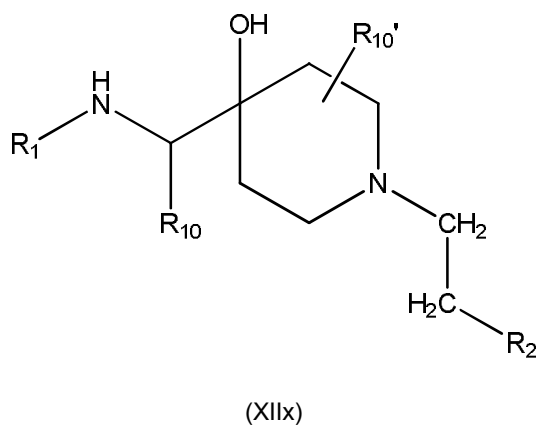
donde R_2 , X y n son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, y donde LG es un grupo saliente.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general I''

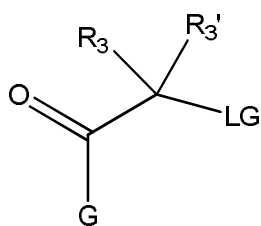


donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, que comprende

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIIx

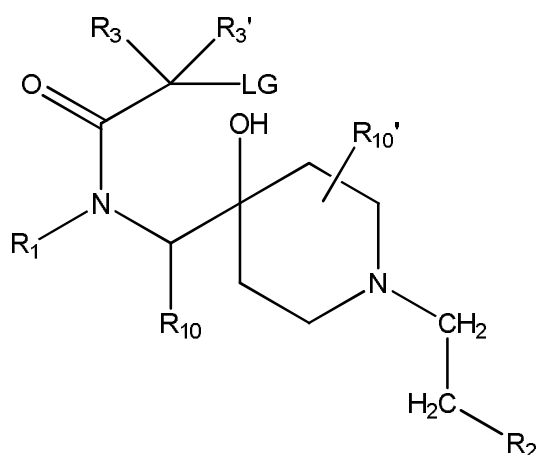


donde R_1 , R_2 , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, con un compuesto de fórmula XIIIx



(XIIIx)

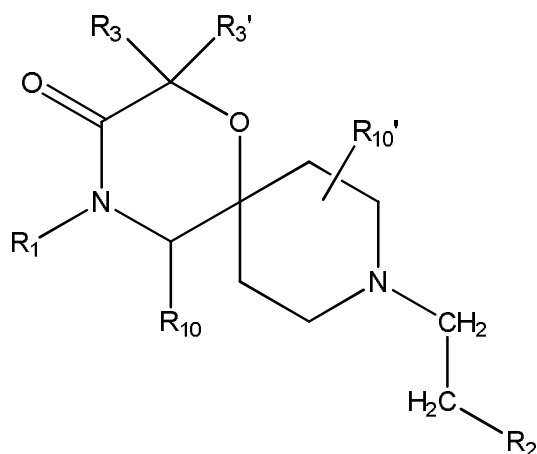
donde R_3 y $R_{3'}$ son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, y LG y G son grupos salientes para obtener un compuesto de fórmula XIVx



(XIVx)

donde R_1 , R_2 , R_3 , $R_{3'}$, R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores, y LG es un grupo saliente,

- 10 (d) llevar a cabo la ciclación del compuesto resultante de fórmula XIVx en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano en presencia de una base fuerte tal como terc-butoxido de potasio o hidruro de sodio y a una temperatura adecuada, comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo, preferentemente con enfriamiento, para obtener un compuesto de fórmula XVx

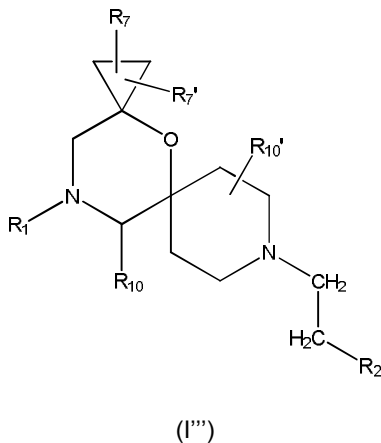


(XVx)

- 15 donde R_2 , R_3 , $R_{3'}$, R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores

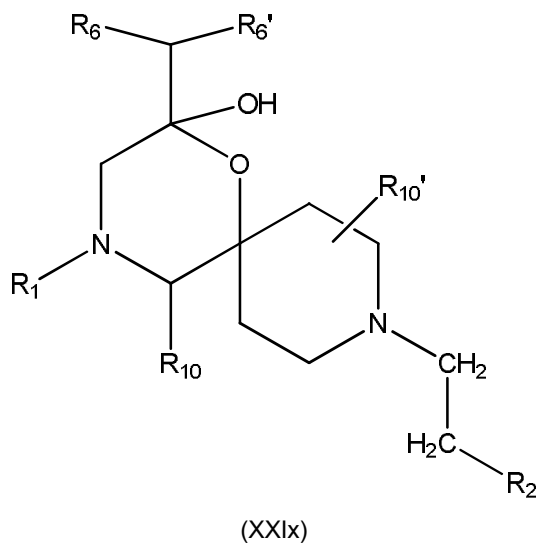
(c) llevar a cabo una reacción de reducción mediante el uso de un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, complejo borano-tetrahidrofurano o complejo borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento para obtener un compuesto de fórmula I".

- 5 15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general I'''



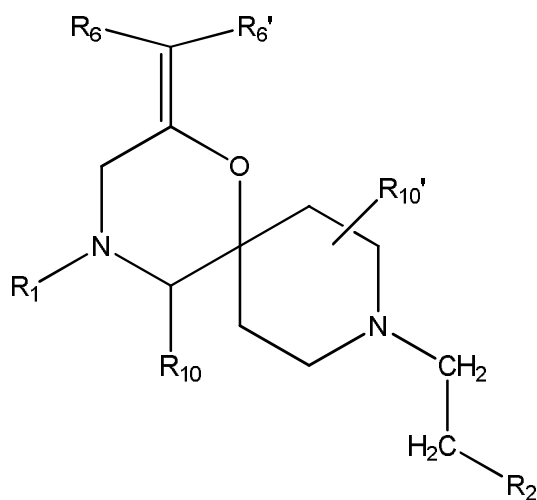
donde R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores y R_7 y R_7' son ambos hidrógeno, que comprende

- 10 (b) la deshidratación de un compuesto de fórmula XXIx



donde R_1 , R_2 , R_{10} y R_{10}' son como ya se han definido anteriormente en la descripción, y R_6 y R_6' son ambos hidrógeno,

- 15 con un agente de deshidratación tal como trifluoruro de boro eterato de dietilo, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente, y (b) la ciclopropanación del compuesto resultante de fórmula XVax



(XVax)

donde R_1 , R_2 , R_{10} y $R_{10'}$ son como ya se han definido anteriormente en las reivindicaciones anteriores, y R_6 y $R_{6'}$ son ambos hidrógeno,

- 5 mediante el uso de un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo, y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C.
- 10 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar como un medicamento.
- 15 18. Un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.