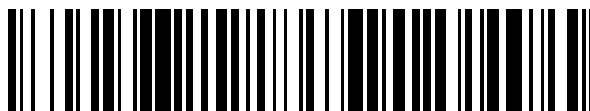


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 361**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/4747 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2016 PCT/EP2016/000676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16173710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016 E 16719214 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 3288941**

54 Título: **Compuestos de espiro-isoquinolin-3,4'-piperidina que tienen actividad contra el dolor**

30 Prioridad:

28.04.2015 EP 15382210

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

16.04.2019

73 Titular/es:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

ALMANSA-ROSALES, CARMEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 709 361 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de espiro-isoquinolin-3,4'-piperidina que tienen actividad contra el dolor

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de espiro-isoquinolin-3,4'-piperidina que tienen una gran afinidad por los receptores sigma, especialmente los receptores sigma-1 (σ_1), así como también al procedimiento para la preparación de los mismos, a composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 En los últimos años una mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana ha supuesto una gran ayuda en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede que estén relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos motores, tales como la distonía y la discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de
15 Tourette, y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado de que el rimcazol, ligando conocido del receptor sigma, presenta efectos clínicos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)-SKF-10047, (+)-ciclazocina y (+)-pentazocina, y también por algunos narcolépticos tales como el haloperidol.

20 "El receptor o los receptores sigma" tal como se utilizan en esta solicitud son muy conocidos y se definen utilizando la siguiente cita: El sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

25 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden discriminarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicos. (+)-SKF-10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma-1 (σ_1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma-2 (σ_2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

30 El receptor σ_1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula adrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal) así como también en el desarrollo embrionario desde sus etapas más tempranas y, aparentemente, está implicado en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos agentes farmacéuticos, tales como por (+)-SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor σ_1 tiene un gran interés en farmacología debido a su posible papel fisiológica en procesos relacionados con la ansiedad, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección y psicosis [Kaiser y col. (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. y col., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355] y [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218].
35

40 El receptor σ_2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmune, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores σ_2 pueden ser componentes de una nueva ruta apoptótica que puede jugar una función importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece que está constituida por receptores σ_2 unidos a las membranas intracelulares, ubicados en orgánulos que almacenan calcio tales como el retículo endoplasmático y la mitocondria, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden utilizarse en la ruta de señalización de células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de los receptores σ_2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión del ARNm de la p-glucoproteína, de modo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas del receptor σ_2 inducen apoptosis en líneas celulares tumorales de mama resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de los receptores σ_2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos con concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por lo tanto, los agonistas de los
50 receptores σ_2 pueden utilizarse como agentes antineoplásicos con dosis que induzcan la apoptosis o con dosis subtóxicas combinados con otros agentes antineoplásicos para neutralizar la resistencia al fármaco y permitir de esta manera la utilización de dosis inferiores del agente neoplásico y reducir considerablemente los efectos adversos.

55 Los antagonistas de los receptores σ_2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por los agentes neurolépticos típicos. De hecho, se ha observado que los antagonistas de los receptores σ_2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitantes de la discinesia tardía que aparecen en pacientes debido al tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos tales como el haloperidol. Los receptores σ_2

también parecen jugar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los cuales puede ser útil el bloqueo de estos receptores.

5 No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido la progesterona como uno de ellos. Los posibles efectos de fármacos mediados por un sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta a neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. y col., Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han sugerido que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmáticos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos de los que se ha informado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmune y el endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

A la vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se han dirigido grandes esfuerzos a la búsqueda de ligandos selectivos. De esta manera, la técnica anterior desvela diferentes ligandos para el receptor sigma.

15 Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2007/098961 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno con actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

También se desvelan derivados de espiro[benzofurano] o de espiro[benzofurano] en el documento EP1847542 así como derivados pirazol (documento EP1634873) con actividad farmacológica en los receptores sigma.

El documento WO2009/071657 desvela algunos compuestos triazólicos tricíclicos aunque estructuralmente diferentes de los de la presente invención con actividad hacia los receptores sigma.

20 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de descubrir compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, siendo tanto eficaces, como selectivos y/o que tengan unas propiedades de "capacidad de formación de fármaco" buenas, es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

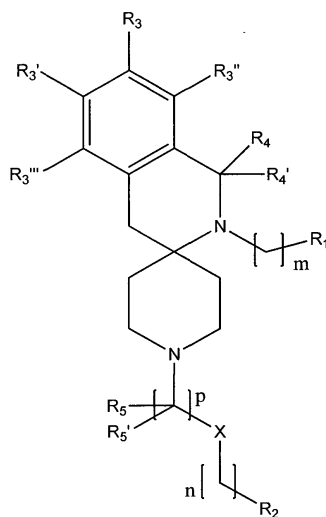
25 Sorprendentemente, se ha observado que los nuevos compuestos espiroisoquinilín-3,4'-piperidínicos con la Fórmula (I) general muestran una afinidad por el receptor σ_1 que oscila entre buena y excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con los receptores sigma.

Sumario de la invención

30 La presente invención desvela compuestos novedosos con una gran afinidad por los receptores sigma y que tienen una solubilidad elevada en un medio fisiológico que podrían usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con los receptores sigma.

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

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



(I)

en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, X, m, n y p son como se definen a continuación en la descripción detallada.

Un objeto adicional de la invención se refiere a los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) general.

- 5 Un objeto aún adicional de la invención se refiere al uso de compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula (I) general.

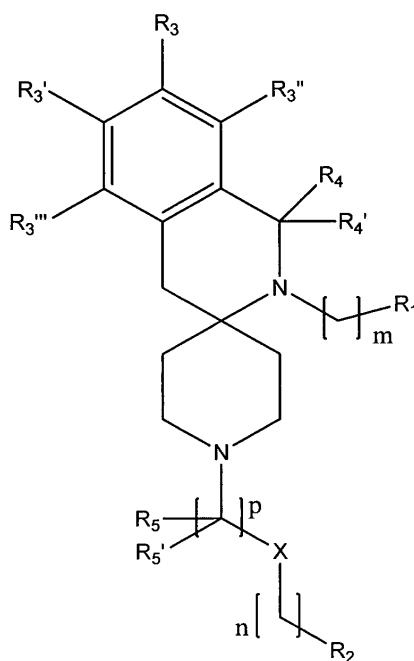
También es un objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Finalmente, es un objeto de la invención el uso del compuesto como un medicamento y más particularmente para el tratamiento de dolor y afecciones relacionadas con el dolor.

10 **Descripción detallada de la invención**

La invención se dirige a una familia de derivados de espiroisquinolin-3,4'-piperidina estructuralmente distintos que tiene actividad farmacológica respecto al receptor sigma (σ), resolviendo de esta manera el problema anterior.

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



(I)

- 15 en la que

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

- 20 R₁ se selecciona de 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, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R_{6'} y -S(O)₂R₆;

en los que R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido;

- 25 R₂ se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

X se selecciona de un enlace, -C(R_xR_x)- y -C(R_x)(OR₇)-;

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_7R_7$, $-NR_7C(O)R_7$ y $-NR_7R_7$; R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

5 R_7 , R_7 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

y donde R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

10 R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$ y $-OC(O)R_9$;

R_3 , R_3 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$ y $-OC(O)R_9$;

15 en los que R_9 , R_9 y R_9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

y en los que R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

20 R_4 se selecciona de hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_8$, $-NR_8C(O)R_8$, $-NR_8R_8$ y $-NC(O)OR_8$;

R_4 se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

en los que R_8 , R_8 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

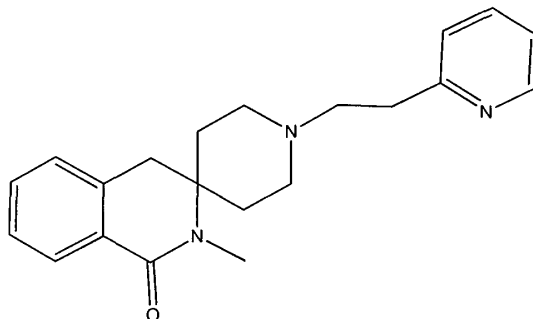
25 y en los que R_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

alternativamente, R_4 y R_4 pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$;

R_5 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

30 Estos compuestos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

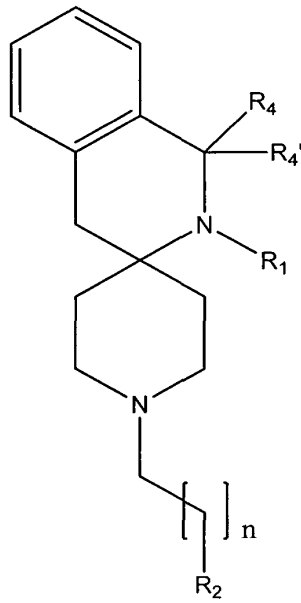
En una realización particular, se excluye el siguiente compuesto:



35 En otra realización particular, el arilo en R_2 no está sustituido con $-NR_{12}S(O)_2R_{12}$.

En otra realización particular, si R_4 y R_4 forman junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$, entonces $(CH_2)_m-R_1$ ha de ser "H".

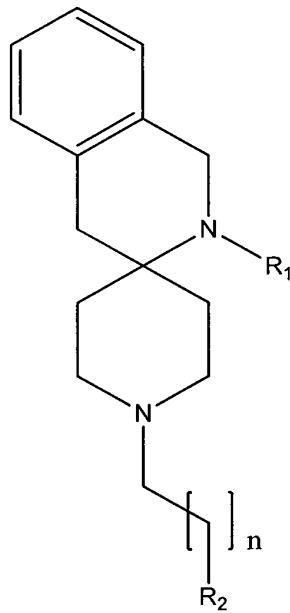
40 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I') general



(I')

en la que R₁, R₂, R₄, R₄' y n son como se define en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I²) general

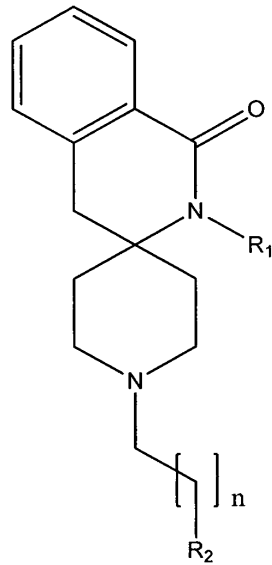


(I²)

5

en la que R₁, R₂ y n son como se define en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I³) general

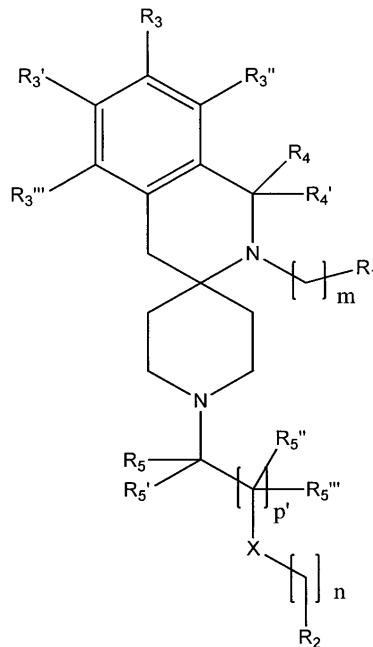


I³

(I³)

en la que R₁, R₂ y n son como se define en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I⁴) general



(I⁴)

5

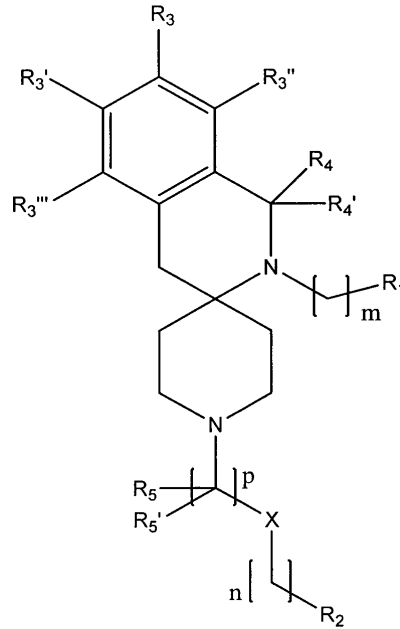
en la que R₁, R₂, R₃, R₃', R₃'', R₃'', R₄, R₄', R₅, R₅', m, n y X son como se define en la descripción. Además, se añaden p', R₅' y R₅''. Estos reflejan las frases a continuación en las definiciones de sustituciones de alquilo etc. o arilo etc. que "cuando diferentes radicales R₁ a R₁₃'' y R_x están presentes simultáneamente en la Fórmula I pueden ser idénticos o diferentes". De esta manera esto refleja que R₅' y R₅'' son o podrían ser diferentes de R₅ y R₅' o no y - en consecuencia - siendo p' 0 o 1, 2 o 3 resulta de forma natural siendo p 1, 2, 3 o 4.

10

Para fines de claridad, todos los grupos y definiciones descritos en la presente descripción y que se refieren a

compuestos de Fórmula (I) general, también se aplican a compuestos de Fórmula (I'), (I^{2'}), (I^{3'}) o (I^{4'}) general (donde sea aplicable), ya que los compuestos de Fórmula (I'), (I^{2'}), (I^{3'}) o (I^{4'}) general se incluyen dentro del ámbito de la definición más grande de Fórmula (I) general.

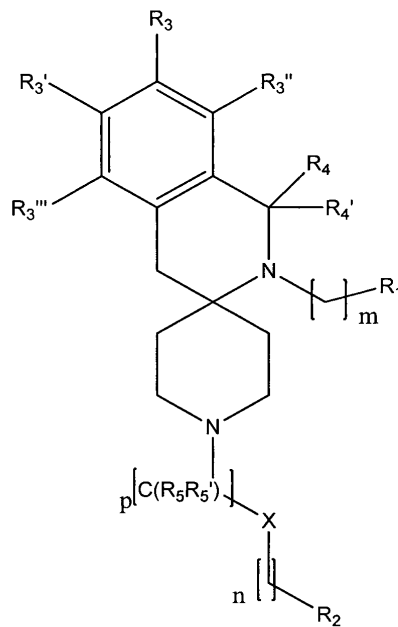
Para fines de claridad, la Fórmula (I) de Markush general



(I)

5

es equivalente a



(I)

en la que solamente se incluyen -C(R₅R₅')- entre paréntesis y p significa el número de veces que -C(R₅R₅')- se repite. Lo mismo se aplicaría a las Fórmulas (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}) o (I^{5'}) de Markush generales.

10 Además, y para fines de claridad, debe entenderse además que naturalmente si n es 0, R₂ todavía está presente en las Fórmulas (I'), (I^{2'}), (I^{3'}) o (I^{4'}) de Markush generales.

En el contexto de la presente invención, alquilo se entiende que significa hidrocarburos saturados lineales o

ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. En estos radicales, alquilo C_{1-2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1-7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C_{1-8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C_{1-10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C_{1-18} 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-dimeteilto, 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, alquilo se entiende en el contexto de la presente invención como 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.

Alquenilo se entiende que significa hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos como, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. Los radicales alquenilo son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente en el contexto de la presente invención alquenilo es alquenilo C_{2-10} o alquenilo C_{2-8} como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o es alquenilo C_{2-6} como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o es alquenilo C_{2-4} como etileno, propileno o butileno.

Alquinilo se entiende que significa hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos como, por ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ (1-propinilo). Preferentemente alquinilo en el contexto de la presente invención es alquinilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-8} como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquinilo C_{2-6} como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquinilo C_{2-4} como etino, propino, butino, pentino o hexino.

En conexión con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alquenilo, alquinilo y O-alquilo, a menos que se defina de otro modo, el término sustituido en el contexto de la presente invención se entiende que significa el reemplazo de al menos un radical hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), $-\text{NR}_c\text{R}_c^m$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, haloalquilo, haloalcoxi u $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de $-\text{OR}_c$ o halógeno (F, Cl, I, Br), estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{10} , (estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{10} ; estando R_c^m representado por R_{11}^m , R_{12}^m , R_{10}^m), estando R_c^m representado por R_{11}^m , R_{12}^m , R_{10}^m) en los que $\text{R}_1-\text{R}_{13}^m$ y R_x son como se han definido en la descripción y en los que, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales $\text{R}_1-\text{R}_{13}^m$ y R_x en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

Lo más preferentemente, en conexión con alquilo (también con alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alquenilo, alquinilo u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de la presente invención que cualquier alquilo (también alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alquenilo, alquinilo u O-alquilo que esté sustituido estará sustituido con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), $-\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, haloalquilo, haloalcoxi u $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de $-\text{OR}_c$ o halógeno (F, Cl, I, Br), estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{10} , (estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{10} ; estando R_c^m representado por R_{11}^m , R_{12}^m , R_{10}^m ; estando R_c^m representado por R_{11}^m , R_{12}^m , R_{10}^m), en los que $\text{R}_1-\text{R}_{13}^m$ y R_x son como se han definido en la descripción y en los que, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales $\text{R}_1-\text{R}_{13}^m$ y R_x en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos 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 3 hidrógenos en el mismo átomo de C, como en el caso de CF_3 , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, por ejemplo, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

En el contexto de la presente invención haloalquilo se entiende que significa un alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). 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 $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$. Preferentemente haloalquilo se entiende en el contexto de la presente invención como alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno que representa alquilo C1, C2, C3 o C4 sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo 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 haloalcoxi se entiende que significa un O-alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Abarca, por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_2-\text{CHCl}_2$. Preferentemente haloalquilo se entiende en el contexto de la presente invención como $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ sustituido con halógeno que representa alcoxi C1, C2, C3 o C4 sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$.

En el contexto de la presente invención cicloalquilo se entiende que significa hidrocarburos cíclicos (sin un heteroátomo en el anillo) saturados e insaturados (pero no aromáticos), que pueden no estar sustituidos o estar

sustituidos una o varias veces. Adicionalmente, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C5, C6 o C7. 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 C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o se refiere a cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o se refiere a cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, especialmente ciclohexilo.

Arilo se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los radicales 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente arilo se entiende en el contexto de la presente invención como fenilo, naftilo o antraceniilo, preferentemente es fenilo.

Se entiende que un radical o grupo heterocíclico (también denominado heterocíclico en lo sucesivo en el presente documento) significa sistemas de anillos heterocíclicos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces.

Los ejemplos incluyen heterocíclicos no aromáticos tales como tetrahidropirano, oxazepano, morfolina, piperidina, pirrolidina, así como 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 heterocíclicos como se entiende en el presente documento incluyen heteroarilos y heterocíclicos no aromáticos.

- el heteroarilo (siendo equivalente a radicales heteroaromáticos o heterocíclicos aromáticos) es un sistema de anillos heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros aromático de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente, es un sistema de anillos heterocíclico aromático de uno o dos anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona 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 heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros no aromático es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo, no siendo entonces este o estos anillos aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente, es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos, de los cuales uno o ambos anillos, no siendo entonces este anillo o los dos anillos aromáticos, contienen uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina y pirrolidina.

Preferentemente, en el contexto de la presente invención heterocíclico se define como un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Los ejemplos preferidos de heterocíclicos incluyen oxazepano, 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, oxazepano y pirrolidina.

En el contexto de la presente invención se entiende que oxopirrolidina significa pirrolidin-2-ona.

En conexión con heterocíclicos aromáticos (heteroarilos), heterocíclicos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema de anillos está contemplado simultáneamente por dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema de anillos se define primero como un heterocíclico aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema de

anillos 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 de anillos se define como un arilo si contiene al menos un arilo cíclico. Si ningún arilo está presente, entonces el sistema de anillos se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

- 5 En el contexto de la presente invención se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o varias veces. Preferentemente alquilarilo se entiende que significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente alquilarilo es bencilo (es decir, -CH₂-fenilo).
- 10 En el contexto de la presente invención se entiende que alquiheterociclilo significa un grupo heterociclilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente alquiheterociclilo se entiende que significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente alquiheterociclilo es a -CH₂-piridina.
- 15 En el contexto de la presente invención se entiende que alquicicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o varias veces. Preferentemente alquicicloalquilo se entiende que significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente alquicicloalquilo es -CH₂-ciclopropilo.
- 20 Preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico. Más preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. Incluso más preferentemente el arilo es un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico. Más preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. Incluso más preferentemente el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

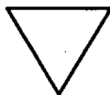
- 25 Preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico. Más preferentemente el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros. Incluso más preferentemente el heterociclilo aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros.

Preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico. Más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Incluso más preferentemente el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros.

- 35 En conexión con arilo (que incluye alquil-arilo), cicloalquilo (que incluye alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquil-heterociclilo), sustituido se entiende - a menos que se defina de otro modo - que significa la sustitución del sistema de anillos del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_c^m, -C(O)OR_c, NR_cC(O)R_c, -C(O)NR_cR_c, -NR_cS(O)₂R_c, =O, -OCH₂CH₂OH, -NR_cC(O)NR_cR_c^m, -S(O)₂NR_cR_c, -NR_cS(O)₂NR_cR_c^m, haloalquilo, haloalcoxi, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c o C(CH₃)OR_c; NR_cR_c^m, siendo R_c and R_c^m independientemente o bien H o 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 alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquicicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquiheterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R_c uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₃, (siendo R_c uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m), en los que R₁-R₁₃^m y R_x son como se han definido en la descripción y en los que, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁-R₁₃^m y R_x en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

- Lo más preferentemente en conexión con arilo (que incluye alquil-arilo), cicloalquilo (que incluye alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquil-heterociclilo), sustituido se entiende en el contexto de la presente invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que esté sustituido estará sustituido (también en un alquilarilo, alquicicloalquilo o alquiheterociclilo) con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_c^m, NR_cC(O)R_c, -NR_cS(O)₂R_c, -S(O)₂NR_cR_c, -NR_cC(O)NR_cR_c^m, haloalquilo, haloalcoxi, -SR_c, -S(O)R_c o S(O)₂R_c; -O(alquilo C₁₋₄) que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN o alquilo -C₁₋₄ que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_c uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₃, (siendo R_c uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₃^m), en los que R₁-R₁₃^m y R_x son como se han definido en la descripción y en los que, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁ a R₁₃^m y R_x en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

En conexión con cicloalquilo (que incluye alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), a saber heterociclilo no aromático (que incluye alquil-heterociclilo no aromático), sustituido se entiende también - a menos que se defina de otro modo - como la sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o alquil-cicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquilheterociclilo no aromático, con



5

(dando lugar a una estructura espiro) u =O.

Un sistema de anillos es un sistema que consiste en al menos un anillo de átomos conectados pero que incluye también sistemas en los que dos o más anillos de átomos conectados se unen significando "unen" que los anillos respectivos están compartiendo uno (como una estructura espiro), dos o más átomos siendo un miembro o miembros de ambos anillos unidos.

10

La expresión "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que se queda con un par de electrones en una escisión heterolítica de un enlace. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros tales como Cl⁻, Br⁻ e I⁻, y ésteres de tipo sulfonato tales como tosilato (TsO⁻) o mesilato.

El término "sal" ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo usada de acuerdo con la invención en la que este 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.

15

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de la presente invención cualquier sal que se tolera fisiológicamente (en la mayoría de los casos quiere decir que no es tóxica - especialmente la toxicidad no es provocada por el contraión) si se usa de forma adecuada para un tratamiento, especialmente si se usa en o se aplica a seres humanos y/o mamíferos.

20

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención - normalmente un ácido (desprotonado) - como un anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos se prefieren particularmente y también aquellas con NH₄, pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

25

Las sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y en el contexto de la presente invención se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención como el catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente - especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de la presente invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que se toleran fisiológicamente - especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

30

35

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

Se entiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la fórmula I general definida anteriormente también se abarca por el ámbito de la invención. Los procedimientos de solvatación por lo general se conocen en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. El término "solvato" de acuerdo con la presente invención ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar). Los ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

40

45

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la fórmula I general definida anteriormente también se desvela. El término "profármaco" se usa 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 materia e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la materia estarán familiarizados con ejemplos de procedimientos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen y col. "Textbook of

50

Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

A menos que se especifique lo contrario, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras 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 están dentro del ámbito 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. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir ningún material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un 50 %, más preferentemente superiores a un 70 % y lo 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 adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 1, 2, 3 o 4;

R_1 se selecciona de 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, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_6'$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$;

en los que R_6 y R_6' se seleccionan independientemente de 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, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido;

en los que dichos cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 o R_6 , también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-\text{R}_{11}$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11}''$, $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}'\text{R}_{11}''$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11}'$ y $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}'\text{R}_{11}''$;

en los que dicho cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_1 o R_6 , también en alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si está sustituido, también puede estar sustituido con



u = O;

en los que el alquilo, alqueno o alquino en R_1 o R_6 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de $-\text{OR}_{11}$, halógeno, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$;

en los que R_{11} , R_{11}' y R_{11}'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido;

y en los que R_{11}'' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-\text{Boc}$;

R_2 se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

en los que dichos cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-\text{R}_{12}$, $-\text{OR}_{12}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_{12}\text{R}_{12}''$, $\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$, $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}'\text{R}_{12}''$, $-\text{SR}_{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{12}'$ y $-\text{NR}_{12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{12}'\text{R}_{12}''$;

en los que dicho cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



u = O;

en los que el alquilo, alquileo o alquinilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ y -S(O)₂R₁₂;

5 en los que R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido y alquileo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

y en los que R_{12'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

X se selecciona de un enlace, -C(R_xR_x)- y -C(R_x)(OR₇)-;

10 R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquileo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₇, -C(O)NR₇R_{7'}, -NR₇C(O)R₇ y -NR₇R_{7''} ;

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquileo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

15 R₇, R_{7'} y R_{7''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

y en los que R_{7'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

20 R₃ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R_{9'''}, -NR₉C(O)R₉, -NC(O)OR₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(O)NR₉R_{9''}, -SR₉, -S(O)R₉, -S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉, -NR₉S(O)₂NR₉R_{9''} y -OC(O)R₉;

R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -R₉, -NO₂, -NR₉R_{9'''}, -NR₉C(O)R₉, -NC(O)OR₉, -NR₉S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉C(O)NR₉R_{9''}, -SR₉, -S(O)R₉, -S(O)₂R₉, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₉, -C(O)NR₉R₉, -NR₉S(O)₂NR₉R_{9''} y -OC(O)R₉;

25 en los que R₉, R_{9'} y R_{9''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, **alquilo** C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ **no sustituido** y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

y en los que R_{9'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

R₄ se selecciona de hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquileo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R_{8'}, -NR₈C(O)R_{8'}, -NR₈R_{8'''} y -NC(O)OR₈;

30 R_{4'} se selecciona de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquileo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

en los que R₈, R_{8'} y R_{8'''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

35 y en los que R_{8'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

como alternativa, R₄ y R_{4'} pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O;

R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquileo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

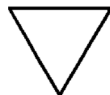
40 el alquilo, alquileo o alquinilo, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de -OR₁₀, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₀, -S(O)R₁₀ y -S(O)₂R₁₀;

en los que R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquileo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

45 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₃, -OR₁₃, -NO₂, -NR₁₃R_{13'''}, NR₁₃C(O)R_{13'}, -NR₁₃S(O)₂R_{13'}, -S(O)₂NR₁₃R_{13'}, -NR₁₃C(O)NR₁₃R_{13''}, -SR₁₃, -S(O)R₁₃, S(O)₂R₁₃, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₃, -C(O)NR₁₃R_{13'}, -

OCH₂CH₂OH, -NR₁₃S(O)₂NR₁₃R₁₃' y C(CH₃)₂OR₁₃;

en los que el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, también en alquilcicloalquilo y alquilheterociclilo, si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con



5 u =O;

en los que R₁₃, R₁₃' y R₁₃'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, alquilarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y alquilcicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y alquilheterociclilo no sustituido;

10 y en los que R₁₃''' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

Estos compuestos preferidos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

15 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

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

20 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 0, 1, 2, 3 o 4;

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

25 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que p es 1, 2, 3 o 4;

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

30 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que X se selecciona de un enlace, -C(R_xR_x)- y -C(R_x)(OR₇)-;

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

35 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que X se selecciona de un enlace y -C(R_xR_x)-;

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

40 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₁ se selecciona de 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, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' y -S(O)₂R₆;

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

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -C(O)R₆;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido y -C(O)R₆;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₂ se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₂ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₂ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido; preferentemente fenilo sustituido o no sustituido, más preferentemente fenilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que R₂ es heterociclilo sustituido o no sustituido; preferentemente morfolina sustituida o no sustituida, más preferentemente morfolina no sustituida;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

45 R₃ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, -NR₉C(O)R₉, -NC(O)OR₉, -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, -NR₉S(O)₂NR₉R₉^m y -OC(O)R₉;

R₃, R₃^m y R₃^{m'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -R₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, -NR₉C(O)R₉, -NC(O)OR₉, -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, -NR₉S(O)₂NR₉R₉^m y -OC(O)R₉;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

55 R₃ se selecciona de hidrógeno, halógeno, -R₉, -OR₉, -NO₂, -NR₉R₉^m, -NR₉C(O)R₉, -NC(O)OR₉, -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, -NR₉S(O)₂NR₉R₉^m y -OC(O)R₉;

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

correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

5 R_3 , $R_{3''}$ y $R_{3'''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_9\text{R}_9''$, $-\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NC}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{SR}_9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_9$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-\text{OR}_9$ y $-\text{NR}_9\text{R}_9''$;

15 $R_{3''}$, $R_{3'''}^$ y $R_{3''''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$ y $-\text{NR}_9\text{R}_9''$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-\text{OR}_9$ y $-\text{NR}_9\text{R}_9''$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_3 , $R_{3''}$ y $R_{3'''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$ y $-\text{NR}_9\text{R}_9''$;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

35 R_4 se selecciona de hidrógeno, $-\text{OR}_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_8''$ y $-\text{NC}(\text{O})\text{OR}_8$;

R_4' se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

45 R_4 se selecciona de hidrógeno, $-\text{OR}_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_8''$ y $-\text{NC}(\text{O})\text{OR}_8$;

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

50 correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_4' se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_4 y R_4 pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

10 R_5 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

20 R_6 y R_6 se seleccionan independientemente de 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, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_7 , R_7 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

30 y en el que R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

40 R_7 , R_7 y R_7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

55 R_8 , R_8 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

y en el que R_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que R_8 , R_8' y R_8'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

15 R_8''' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

25 y en el que R_9''' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

40 R_9''' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

50 R_{10} y R_{10}' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido;

y en el que R_{11'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

20 R_{11'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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

25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, y alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido;

30 y en el que R_{12'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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

35 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

45 R_{12'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R₁₃, R_{13'} y R_{13''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, alquilarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y alquilocicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y alquilheterociclilo no sustituido;

55 y en el que R_{13'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆

no sustituido y -Boc;

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

5

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_{13} , $R_{13'}$ y $R_{13''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido, arilo no sustituido, alquilarilo no sustituido y cicloalquilo no sustituido y alquicicloalquilo no sustituido, heterocíclico no sustituido y alquilheterocíclico no sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

15

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

$R_{13'''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

25

R_x se selecciona de 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, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_7R_7'$, $-NR_7C(O)R_7'$ y $-NR_7R_7'''$;

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

35

R_x se selecciona de 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, $-C(O)OR_7$, $-C(O)NR_7R_7'$, $-NR_7C(O)R_7'$ y $-NR_7R_7'''$;

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

40

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

45

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

50

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

55

- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 X es $-C(R_xR_x)-$;
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 5
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 X es $-CH_2-$;
 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 10
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 m es 0 o 1;
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 15
- 20
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 n es 0 o 1;
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 25
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 p es 1;
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 30
- 35
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 m es 0 o 1, n es 0 o 1 y p es 1;
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 40
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 R_1 se selecciona de 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 o $-C(O)R_6$;
 y en el que R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 45
- 50
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
 R_2 se selecciona de 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 55

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

X se selecciona de un enlace y $-(CR_xR_x)-$; y en el que

- 5 R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;
 R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

- 15 R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-OR_9$ y $-NR_9R_9''$; y
 R_3' , R_3'' y R_3''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$ y $-NR_9R_9''$;

y en el que R_9 , R_9' y R_9'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

R_9''' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

- 25 R_4 se selecciona de hidrógeno, $-OR_8$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
 R_4' se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;
y en el que R_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

- 35 R_4 y R_4' forman, junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$;
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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

- 45 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

- 50 m es 0 o 1; y
n es 0 o 1; y
p es 1; y
 R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, preferentemente metilo sustituido o no sustituido y $-C(O)R_6$;

- 55 y
 R_2 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, preferentemente fenilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido, preferentemente morfina sustituida o no sustituida;

y

- X es un enlace;
y
R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} son todos hidrógeno;
- 5 y
R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno o pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O;
y
R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno;
- 10 y
R₆ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente metilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que
m es 0 o 1; y/o
n es 0 o 1; y/o
p es 1; y/o
- 20 R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente metilo sustituido o no sustituido y -C(O)R₆;
y/o
R₂ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, preferentemente fenilo sustituido o no sustituido, más preferentemente fenilo no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, preferentemente morfolina sustituida o no sustituida;
- 25 y/o
X es un enlace;
y/o
R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} son todos hidrógeno;
- 30 y/o
R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno o pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O;
y/o
R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno;
- 35 y/o
R₆ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente metilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 40 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
n es 1, p es 1, X es un enlace y R₂ es fenilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
n es 1, p es 1, X es un enlace y R₂ es morfolina sustituida o no sustituida;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 50 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
n es 0, p es 1, X es un enlace y R₂ es fenilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que
n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace y R₁ es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o acetilo sustituido o no
- 60

sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

10 n es 0, m es 0, p es 1, X es un enlace y R₁ es hidrógeno o metilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

15 n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace y R₁ es -C(O)R₆, en el que R₆ es metilo 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

25 n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace, R₁ es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o acetilo sustituido o no sustituido y R₂ es fenilo sustituido o no sustituido o morfolina sustituida o no sustituida; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

30 R₄ y R₄' forman, junto con el átomo al que están unidos, un grupo C=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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

35 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, es un compuesto en el que

40 R₄ y R₄' son ambos hidrógeno; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, se trata de un compuesto en el que

n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente n es 0 o 1; y/o

45 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; preferentemente m es 0 o 1, y/o

p es 1, 2, 3 o 4; preferentemente p es 1; y/o

X se selecciona de un enlace y -C(R_xR_x')-; preferentemente X es un enlace; y/o

50 R₁ se selecciona de 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, heterociclilo sustituido o no sustituido, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' y -S(O)₂R₆; más preferentemente R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o -C(O)R₆; en el que

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

55 y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;

y/o

5 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

y/o

10 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

20 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;

y/o

25 R_2 se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

en el que

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

y/o

30 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente es morfolina;

y/o

40 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;

y/o

45 R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9''$ y $-OC(O)R_9$; en el que

el alquilo es alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;

y/o

50 R_3' , R_3'' y R_3''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_9''$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9'$, $-NR_9C(O)NR_9R_9''$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9'$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9''$ y $-OC(O)R_9$;

en el que

el alquilo es alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;

y/o

55 R_4 se selecciona de 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, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_8'$, $-NR_8C(O)R_8$, $-NR_8R_8''$ y $-NC(O)OR_8$;

en el que

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

5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

10 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

R₄' se selecciona de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; en el que

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

20 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

R₅ y R₅' se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; en el que

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

30 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

35 R₆ y R₆' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido o alquiheterociclo sustituido o no sustituido; en el que

el alquilo es alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

45 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

50 el heterociclo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina,

- 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, 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;
y/o
- R₇, R_{7'} y R_{7''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido; en el que
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R_{7'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R₈, R_{8'} y R_{8''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido; en los que
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R_{8'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e

isobutino;
y/o

R₉, R_{9'} y R_{9''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido; en los que

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

10 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

15 R_{9'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que

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

20 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

25 R₁₀ y R_{10'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido; en los que

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

30 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₇, -C(O)NR₇R_{7'}, -NR₇C(O)R₇ y -NR₇R_{7'''}; en el que

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

45 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; en el que

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

- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- 5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido; en los que
- 10 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- 15 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R_{11'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que
- 20 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- 25 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- 30 R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido y alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido; en los que
- 35 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- 40 R_{12'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que
- 45 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- 50 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- R₁₃, R_{13'} y R_{13''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, alquilarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y alquicicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y alquiheterociclilo no sustituido; en los que
- el alquilo es alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;

y/o

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

5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;

y/o

10 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

y/o

R₁₃^m se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc; en el que

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

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;

y/o

20 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

y/o

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto donde en R₁ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;

y/o

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

y/o

40 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

45 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;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₂ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

5 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, 10 piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, 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; más preferentemente es morfolina; 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;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_x según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

30 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno; y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_x según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno; y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₃ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o

diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_3 , R_3'' y R_3''' según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

10

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_4 según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_4' según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

25

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

30 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_5 según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

45 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_5' según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- 5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₆ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 15 el alquilo es alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo, más preferentemente el alquilo es metilo;
y/o
- 20 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o
- 25 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo;
y/o
- 30 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- 35 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;
- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₆ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 45 el alquilo es alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- 50 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

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

5 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de 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 de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de 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 de oxazepano, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, 10 piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, 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;
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;

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 20 diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₇, R_{7'} y R_{7''} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

30 el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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 35 diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{7'''} según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

40 el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₈, R_{8'} y R_{8''} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

- 10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_8^m según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

- 15 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_9 , R_9' y R_9'' según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

- 30 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

- 35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_9^m según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

- 40 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{10} según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

- metilpropilo;
y/o
- 5 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{10} según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 15 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- 20 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 25 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- 30 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
- 35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en $R_{11''}$ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 40 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo o 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o
- 45 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto

en el que en R₁₂, R_{12'} y R_{12''} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{12'''} según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

20 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R₁₃, R_{13'} y R_{13''} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;
y/o

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

40 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepano, pirrolidina, 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, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
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;

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

diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que en R_{13}^{m} según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

10 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, isopropileno e isobutileno;
y/o

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino, hexino, isopropino e isobutino;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente n es 0 o 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

25 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; preferentemente m es 0 o 1;

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

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

p es 1, 2, 3 o 4; preferentemente p es 1;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

40 X se selecciona de un enlace y $-C(R_xR_x)-$; 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto en el que

m es 0 o 1; y

n es 0 o 1; y

p es 1; y

R_1 se selecciona de hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido y acetilo sustituido o no sustituido;

50 y

R_2 se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido y morfolina sustituida o no sustituida;

y

X es un enlace;

y

55 R_3 , R_3' , R_3'' y R_3''' son todos hidrógeno;

y

R_4 y R_4' son ambos hidrógeno o pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$;

y

- R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 5 En una realización preferida
R₁ es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo y acetilo.
- En otra realización preferida
R₁ es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.
- 10 En una realización preferida
R₂ es fenilo o morfolina sustituidos o no sustituidos.
- En una realización preferida
R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.
- 15 En una realización preferida
R₃ es hidrógeno.
- En una realización preferida
R₃, R_{3''} y R_{3'''} son todos hidrógeno.
- En una realización preferida
R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} son todos hidrógeno.
- 20 En una realización preferida
R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno.
- En una realización preferida
R₄ y R_{4'} forman, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O.
- 25 En una realización preferida
R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno.
- En una realización preferida
R₆ es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.
- En una realización preferida
R_x es hidrógeno.
- 30 En una realización preferida
R_{x'} es hidrógeno.
- En una realización preferida
R_x y R_{x'} son ambos hidrógeno.
- 35 En otra realización preferida
n es 0 o 1.
- En otra realización preferida
m es 0 o 1.
- En otra realización preferida
p es 1.
- 40 En otra realización preferida
X es un enlace o -CH₂-.
- En otra realización preferida
X es un enlace.
- 45 En una realización particular
el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo.
- En una realización particular
el halógeno es flúor o cloro.
- En una realización adicional preferida, los compuestos de Fórmula (I) general se seleccionan de

EJ.	Nombre químico
1	1'-fenetil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona
2	1'-bencil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona
3	1'-fenetil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]
4	1'-bencil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]
5	1-(1'-fenetil-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-2(4 <i>H</i>)-il)etanona
6	1'-bencil-2-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]
7	4-(2-(2-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)etil)morfolina

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 1, p es 1, X es un enlace y R_2 es fenilo sustituido o no sustituido; estando ilustrado el compuesto en los ejemplos 1, 3 y 5;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 1, p es 1, X es un enlace y R_2 es morfolina sustituida o no sustituida; estando ilustrado el compuesto en el ejemplo 7;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 0, p es 1, X es un enlace y R_2 es fenilo sustituido o no sustituido; estando ilustrado el compuesto en los ejemplos 2, 4 y 6;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace y R_1 es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o acetilo sustituido o no sustituido; estando ilustrado el compuesto en los ejemplos 1, 3, 5 y 7;

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

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que n es 0, m es 0, p es 1, X es un enlace y R_1 es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido; estando ilustrado el compuesto en los ejemplos 2, 4 y 6;

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

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que

45

n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace y R₁ es -C(O)R₆, en el que R₆ es metilo sustituido o no sustituido; estando el compuesto ilustrado en el ejemplo 5;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que

10 n es 1, m es 0, p es 1, X es un enlace y R₁ es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o acetilo sustituido o no sustituido y R₂ es fenilo sustituido o no sustituido o morfolina sustituida o no sustituida; estando el compuesto ilustrado en los ejemplos 1, 3, 5 y 7;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que

20 R₄ y R₄ forman, junto con el átomo al que están unidos, un grupo C=O, estando ilustrado el compuesto en los ejemplos 1 y 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que

25 R₄ y R₄ son ambos hidrógeno, estando el compuesto ilustrado en los ejemplos 3-7;

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, R₁ se selecciona de 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, heterociclilo sustituido o no sustituido, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆ y -S(O)₂R₆;

35 en el que R₆ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido;

40 en el que dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₁ o R₆, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R₁₁^m, NR₁₁C(O)R₁₁ⁿ, -NR₁₁S(O)₂R₁₁ⁿ, -S(O)₂NR₁₁R₁₁ⁿ, -NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁ⁿ, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁ⁿ y -NR₁₁S(O)₂NR₁₁R₁₁ⁿ;

en el que, dichos cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₁ o R₆, también en alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si está sustituido, también puede estar sustituido con



45 u =O;

en el que el alquilo, alqueno o alquino en R₁ o R₆, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₁, -S(O)R₁₁ y -S(O)₂R₁₁;

50 en el que R₁₁, R₁₁ⁿ y R₁₁^m se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido;

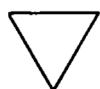
y en el que R₁₁^m se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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

- 5 En otra realización de la invención del compuesto de Fórmula (I) general, R_2 se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 en el que dichos cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{12}$, $-OR_{12}$, $-NO_2$, $-NR_{12}R_{12''}$, $NR_{12}C(O)R_{12'}$, $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ y $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$;

en el que, dichos cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



15 $u = O$;

en el que el alquilo, alquileo o alquinilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

en el que R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquileo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido;

20 y en el que $R_{12''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquileo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

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

25

En otra realización de la invención del compuesto de Fórmula (I) general, el alquilo, alquileo o alquinilo, distintos de los definidos en R_1 , R_2 o R_6 , si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de $-OR_{10}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{10}$, $-S(O)R_{10}$ y $-S(O)_2R_{10}$;

30 en el que R_{10} y $R_{10'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquileo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

35

En otra realización de la invención del compuesto de Fórmula (I) general, el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, distintos de los definidos en R_1 , R_2 o R_6 , si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{13}$, $-OR_{13}$, $-NO_2$, $-NR_{13}R_{13''}$, $NR_{13}C(O)R_{13'}$, $-NR_{13}S(O)_2R_{13'}$, $-S(O)_2NR_{13}R_{13'}$, $-NR_{13}C(O)NR_{13'}R_{13''}$, $-SR_{13}$, $-S(O)R_{13}$, $S(O)_2R_{13}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{13}$, $-C(O)NR_{13}R_{13'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{13}S(O)_2NR_{13'}R_{13''}$ y $C(CH_3)_2OR_{13}$;

40 en los que el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1 , R_2 o R_6 , también en alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con



$u = O$;

45 en el que R_{13} , $R_{13'}$ y $R_{13''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquileo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido, arilo no sustituido, alquilarilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y alquilocicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y alquilheterociclilo no sustituido;

y en el que $R_{13''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquileo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

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

- 5 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NO_2$, $-NR_{11}R_{11''}$, $NR_{11}C(O)R_{11'}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$, $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ - y -
- 10 $NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 15 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_6 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_6 , también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NO_2$, $-NR_{11}R_{11''}$, $NR_{11}C(O)R_{11'}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$, $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $-CN$,
- 20 haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ - y $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 25 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_1 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



$u = O$;

- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 35 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_6 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_6 , también en alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo no aromático, si está sustituido, también puede estar sustituido con



$u = O$;

- 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.
- 45 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{12}$, $-OR_{12}$, $-NO_2$, $-NR_{12}R_{12''}$, $NR_{12}C(O)R_{12'}$, $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $S(O)_2R_{12}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ y $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$;
- 50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con los alquilos distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquilenos o alquínilos, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de -OR₁₀, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₀, -S(O)R₁₀ y -S(O)₂R₁₀;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

20 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, también en alquilarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes o sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₃, -OR₁₃, -NO₂, -NR₁₃R_{13''}, NR₁₃C(O)R_{13'}, -NR₁₃S(O)₂R_{13'}, -S(O)₂NR₁₃R_{13'}, -NR₁₃C(O)NR_{13'}R_{13''}, -SR₁₃, -S(O)R₁₃, S(O)₂R₁₃, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₃, -C(O)NR₁₃R_{13'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₃S(O)₂NR_{13'}R_{13''} y C(CH₃)₂OR₁₃;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

30 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R₁, R₂ o R₆, también en alquilocicloalquilo y alquilheterociclilo, si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con



35 u =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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

40 En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo;

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

En una realización lo más preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, el halógeno es flúor o cloro

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

En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, el haloalquilo es -CF₃;

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

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

5 En otra realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general, el haloalcoxi es $-\text{OCF}_3$; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10 Debido a que la presente invención tiene por objeto proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos del receptor σ_1 es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos del receptor σ_1 y especialmente los compuestos que tienen una unión expresada como K_i que es preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

15 En lo sucesivo, se usa la frase "compuesto de la invención". Esta frase debe entenderse como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la Fórmula (I), (I'), (I^{2'}), (I^{3'}) o (I^{4'}) general.

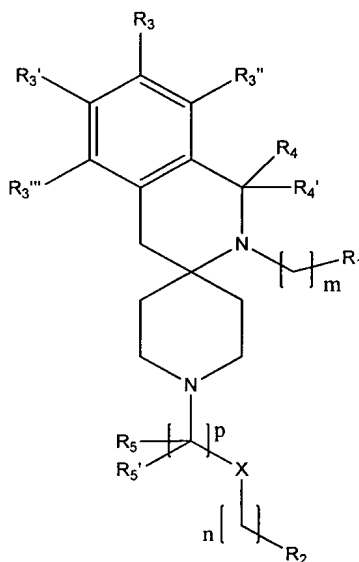
20 Los compuestos de la invención representados por la Fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, *Z*, *E*). Los isómeros únicos, enantiómeros o diastereoisómeros y las mezclas de los mismos quedan contemplados por el ámbito de la presente invención.

En general, los procedimientos se describen más adelante en la parte experimental. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

25 Un aspecto preferido de la invención es también un procedimiento para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), siguiendo el esquema 1.

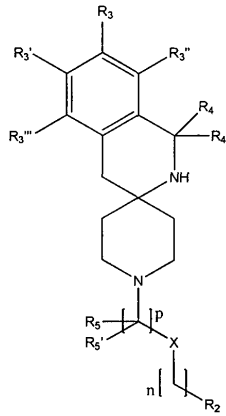
Una realización preferida de la invención es un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que *m*, *n*, *p*, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_3'' , R_3''' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' y *X* tienen los significados definidos en la descripción.

30 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



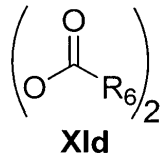
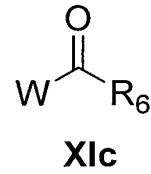
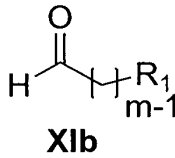
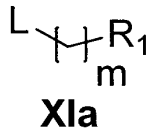
(I)

en el que dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ib')



(lb')

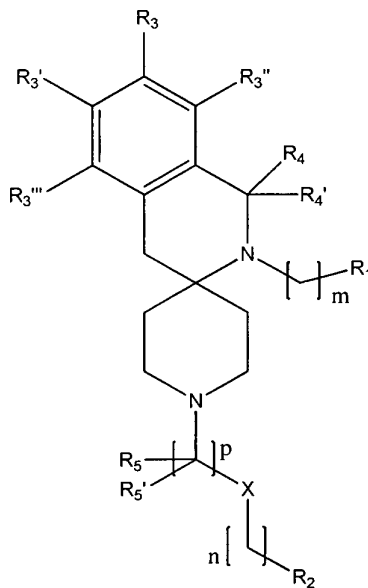
con un compuesto de Fórmula (Xla) en una reacción de alquilación, (Xlb) en una reacción de aminación reductora, (Xlc) en una reacción de acilación o (Xld) en una reacción de acilación



5

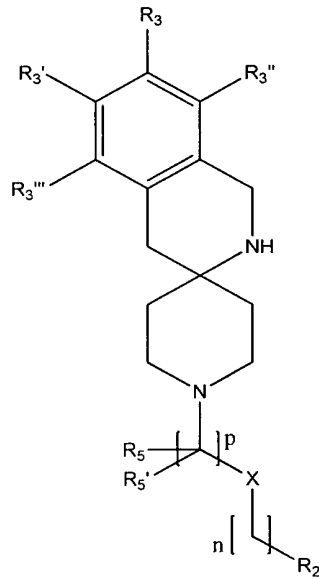
siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 7 del esquema 1, en el que L, W, m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆ y X tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

10 En una realización particular, la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R₄ y R_{4'} son hidrógeno,



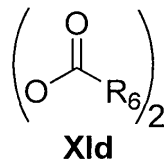
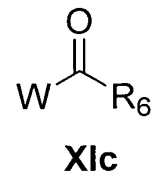
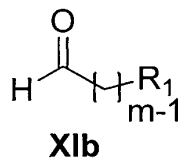
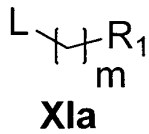
(I)

comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ib)



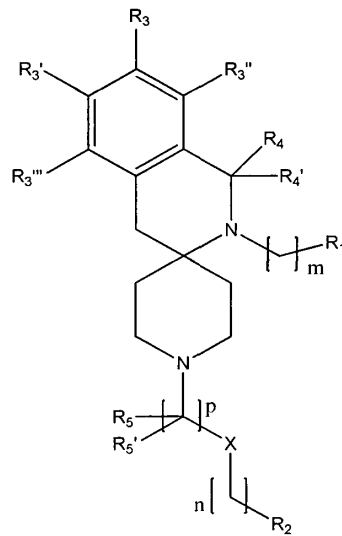
(Ib)

con un compuesto de Fórmula (XIa) en una reacción de alquilación, (XIb) en una reacción de aminación reductora, (XIc) en una reacción de acilación o (XId) en una reacción de acilación



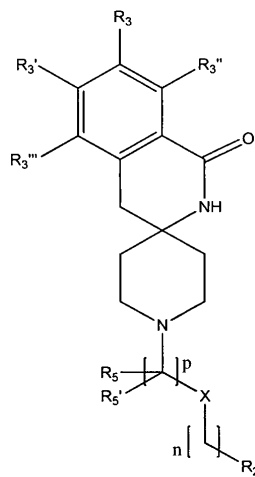
siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 7 del esquema 1, en el que L, W, m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₅, R_{5'}, R₆ y X tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

En una realización particular, la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R₄ y R_{4'} forman un grupo C=O,



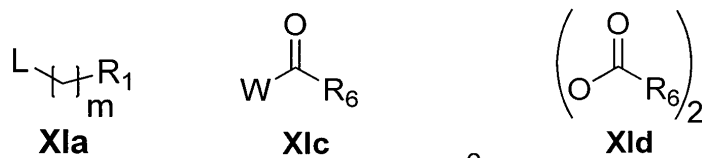
(I)

comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ia)



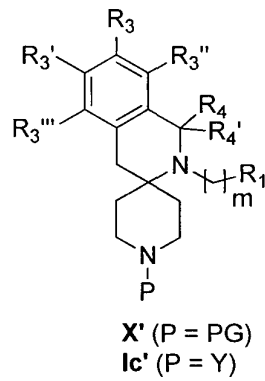
(Ia)

5 con un compuesto de Fórmula (XIa) en una reacción de alquilación, (XIc) en una reacción de acilación o (XIId) en una reacción de acilación

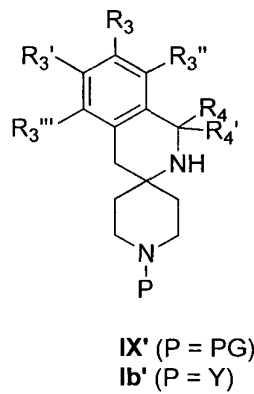


siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 7 del esquema 1, en el que L, W, m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₅, R_{5'}, R₆ y X tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

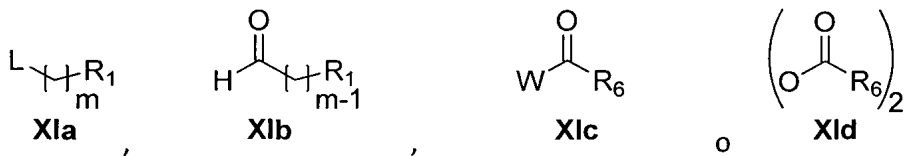
10 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (X') o (Ic'),



dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX') o (Ib')

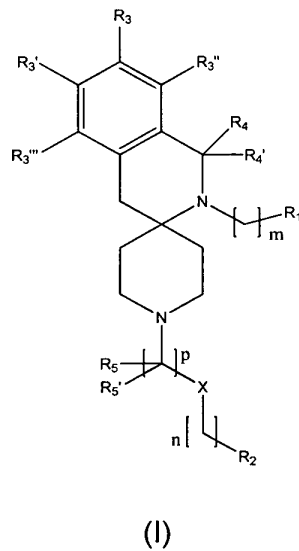


5 con un compuesto de Fórmula (Xla) en una reacción de alquilación, (Xlb) en una reacción de aminación reductora, (Xlc) en una reacción de acilación o (Xld) en una reacción de acilación

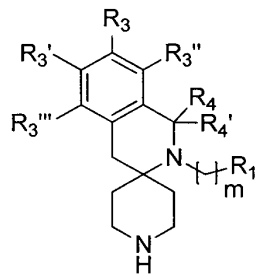


siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 7 del esquema 1, en el que PG, Y, L, W, m, R₁, R₃, R₃', R₃'', R₃'', R₄, R₄' y R₆ tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

10 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),

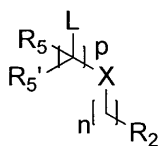


dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XVII')

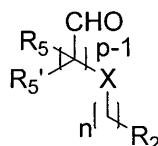


(XVII')

con un compuesto de Fórmula (XIIIa) en una reacción de alquilación o (XIIIb) en una reacción de aminación reductora



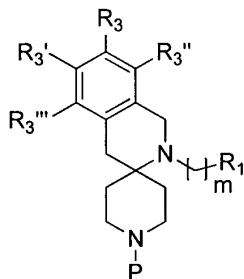
XIIIa



XIIIb

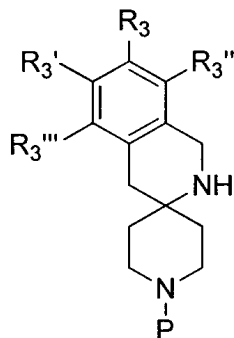
5 siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la parte general del esquema 1, en el que L, m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} y X tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

10 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (X) o (Ic),



X (P = PG)
Ic (P = Y)

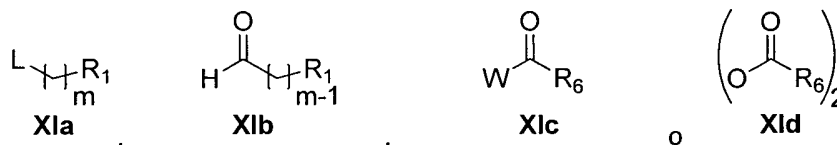
dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX) o (Ib) respectivamente,



IX (P = PG)
Ib (P = Y)

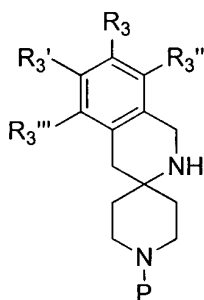
con un compuesto de Fórmula (XIa) en una reacción de alquilación, (XIb) en una reacción de aminación reductora,

(Xlc) en una reacción de acilación o (Xld) en una reacción de acilación



siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 7 del esquema 1, en el que PG, Y, L, W, m, R₁, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''} y R₆ tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

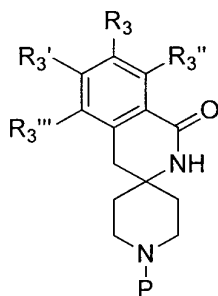
- 5 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IX) o (Ib),



IX (P = PG)

Ib (P = Y)

dicho procedimiento comprende la reducción de un compuesto de Fórmula (VIII) o (Ia) respectivamente,

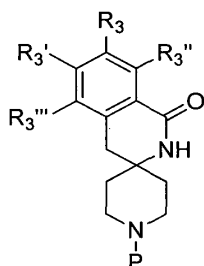


VIII (P = PG)

Ia (P = Y)

- 10 siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 6 del esquema 1, en el que PG, Y, R₁, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

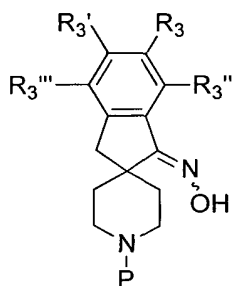
En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIII) o (Ia),



VIII (P = PG)

Ia (P = Y)

- 15 dicho procedimiento comprende una reacción de transposición de un compuesto de Fórmula (VIIa) o (VIIb), respectivamente,

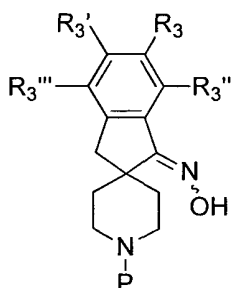


VIIa (P = PG)

VIIb (P = Y)

siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 5 del esquema 1, en el que PG, Y, R₁, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

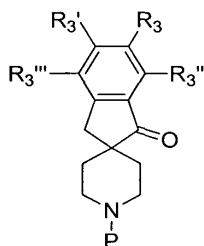
5 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIIa) o (VIIb),



VIIa (P = PG)

VIIb (P = Y)

dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIa) o (VIb) respectivamente,

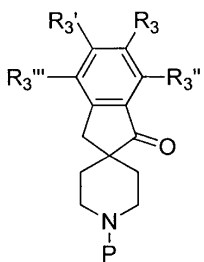


VIa (P = PG)

VIb (P = Y)

10 con hidroxilamina siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 4 del esquema 1, en el que PG, Y, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido en la descripción y en el esquema 1.

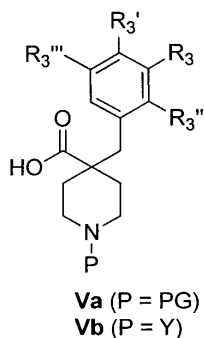
En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIa) o (VIb),



VIa (P = PG)

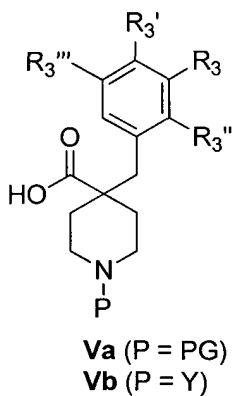
VIb (P = Y)

dicho procedimiento comprende la ciclación de un compuesto de Fórmula (Va) o (Vb) respectivamente,

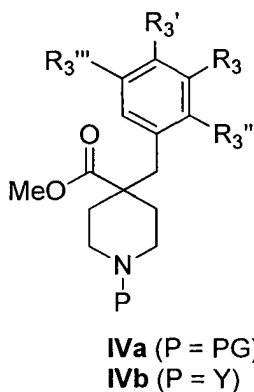


5 siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 3 del esquema 1, en el que PG, Y, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1.

En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Va) o (Vb)

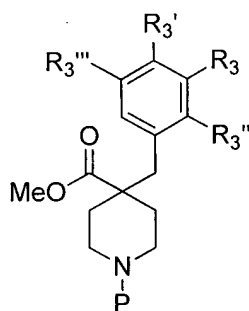


dicho procedimiento comprende la hidrólisis éster de un compuesto de Fórmula (IVa) o (IVb) respectivamente,



10 siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 2 del esquema 1, en el que PG, Y, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1.

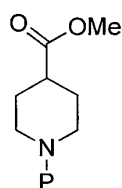
15 En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IVa) o (IVb)



IVa (P = PG)

IVb (P = Y)

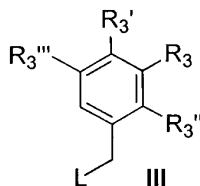
dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IIa) o (IIb) respectivamente,



IIa (P = PG)

IIb (P = Y)

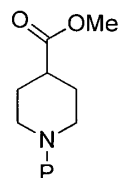
con un compuesto de Fórmula (III)



5

siguiendo las condiciones de funcionamiento como se describen en la ETAPA 1 del esquema 1, en el que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1.

En una realización particular se usa un compuesto de Fórmula (IIa) o (IIb),



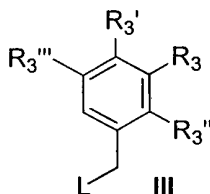
IIa (P = PG)

IIb (P = Y)

10

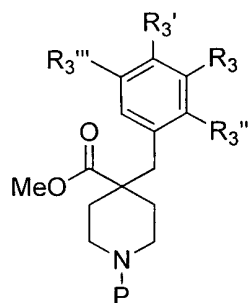
en la que PG e Y tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (III),



15 en la que L, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (IVa) o (IVb),

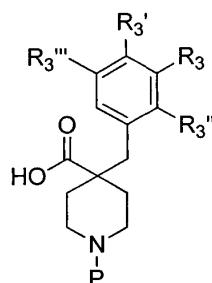


IVa (P = PG)

IVb (P = Y)

en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

5 En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (Va) o (Vb),

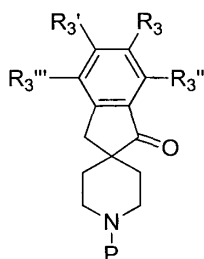


Va (P = PG)

Vb (P = Y)

en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (VIa) o (VIb),



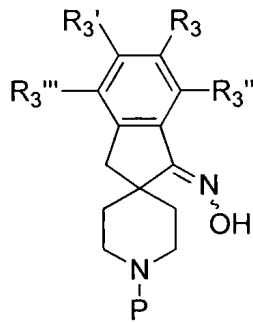
VIa (P = PG)

VIb (P = Y)

10

en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (VIIa) o (VIIb),

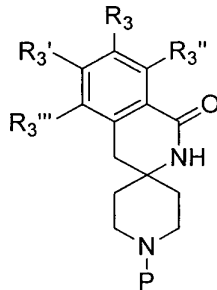


VIIa (P = PG)

VIIb (P = Y)

en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (VIII) o (Ia),



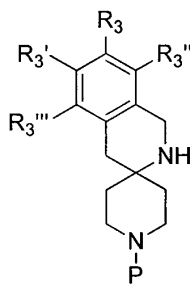
VIII (P = PG)

Ia (P = Y)

5

en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (IX) o (Ib),

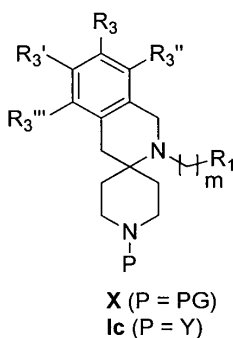


IX (P = PG)

Ib (P = Y)

10 en la que PG, Y, R₃, R₃', R₃'' y R₃''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (X) o (Ic),



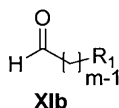
en la que m, PG, Y, R₁, R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (Xla),



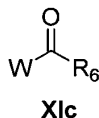
en la que m, L y R₁ tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (Xlb)



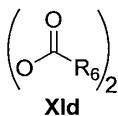
10 en la que m y R₁ tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (Xlc),



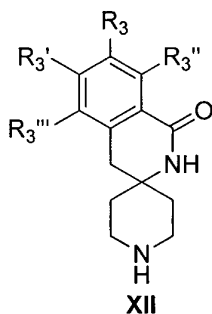
15 en la que W y R₆ tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (Xld),



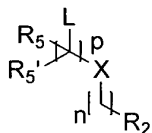
en la que W y R₆ tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

20 En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XII),



en la que R_3 , R_3' , R_3'' y R_3''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

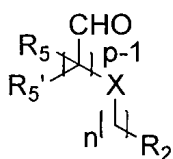
En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XIIIa),



XIIIa

- 5 en la que n , p , X , L , R_2 , R_5 y R_5' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

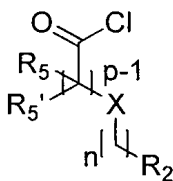
En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XIIIb)



XIIIb

- 10 en la que n , p , X , Y , R_2 , R_5 y R_5' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

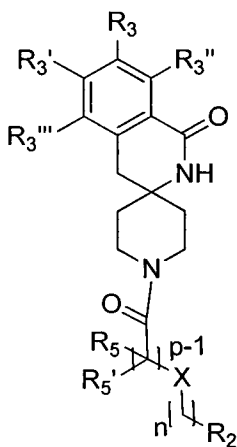
En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XIV),



XIV

en la que n , p , X , Y , R_2 , R_5 y R_5' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

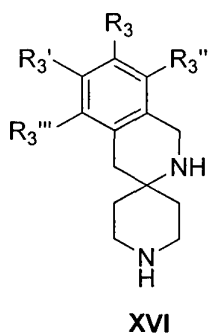
- 15 En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XV),



XV

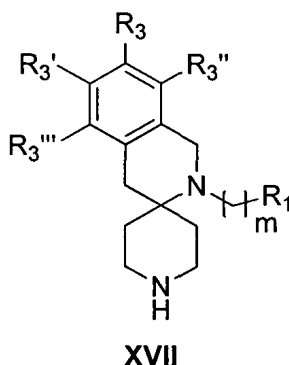
en la que n , p , X , R_2 , R_3 , R_3' , R_3'' , R_3''' , R_5 y R_5' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XVI),



en la que R_3 , R_3' , R_3'' y R_3''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

En una realización particular, se usa un compuesto de Fórmula (XVII),



en la que m , R_1 , R_3 , R_3' , R_3'' y R_3''' tienen el significado que se ha definido anteriormente en la descripción y en el esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula (I).

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

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.

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 la fórmula I general, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. La presente invención proporciona de esta manera composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

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

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 agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

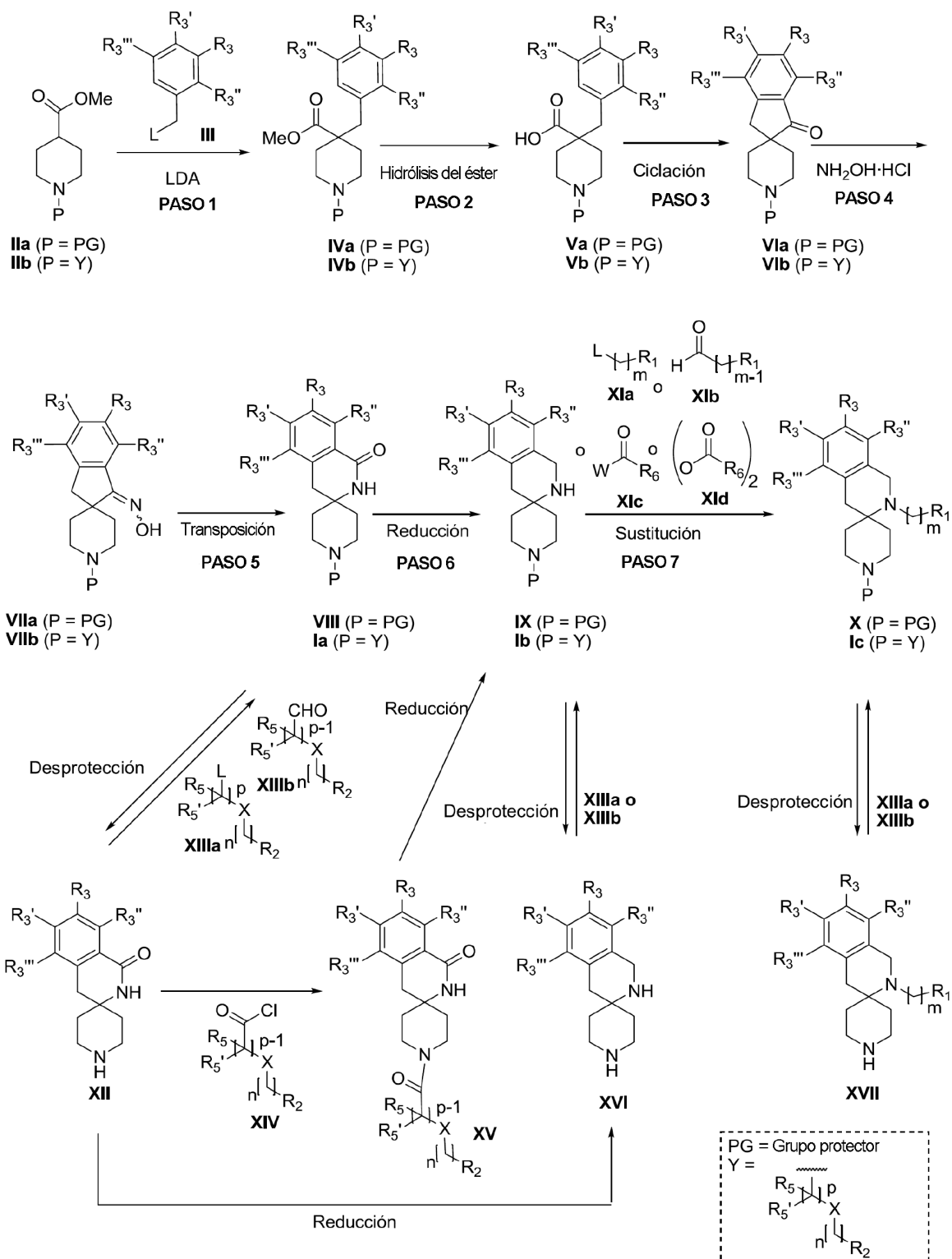
Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezcla, carga o

- 5 formación de comprimidos. Pueden usarse funciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de rellenos. Tales funciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente pueden recubrirse de acuerdo con procedimientos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma de dosificación unitaria adecuada. Pueden usarse excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tamponantes o tensioactivos.
- 10 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando procedimientos convencionales tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas española y estadounidense y en textos de referencia similares.
- 15 La administración de los compuestos o las composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento 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 han de tratarse.
- Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la efectividad relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se esté tratando 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.
- 20 Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden utilizarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o pueden proporcionarse como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.
- 25 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o una sal o isómero farmacéuticamente aceptables del mismo en la fabricación de un medicamento.
- Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o una sal o isómero farmacéuticamente aceptables del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores sigma-1 (σ_1).
- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general I, o una sal o isómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor de moderado 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.
- 35 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 de dolor de moderado 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.
- 40 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el dolor, donde dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que necesite este tipo de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se ha definido anteriormente o una composición farmacéutica del mismo. Entre los síndromes de dolor que pueden tratarse se encuentra el dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, considerando que esto podría incluir también la alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.
- 45 La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos. Estas representaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la presente invención.

Ejemplos:

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

- 50 Se describe un procedimiento en el Esquema 1 para preparar compuestos de Fórmula general I, en la que p, m, n, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} y X tienen los significados definidos anteriormente.



Esquema 1

En el que L es un grupo saliente tales como cloro, bromo, mesilato o tosilato y W es cloro, bromo, -OH, -O-metilo (-OMe) u -O-etilo (-OEt), Y es el grupo indicado en el Esquema 1 y PG es un grupo protector.

5 Este procedimiento se lleva a cabo como se describe a continuación:

Etapa 1: Se prepara un compuesto de fórmula IVa o IVb tratando una piperidina de fórmula IIa o IIb con una base

fuerte tal como LDA en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada comprendida entre -78 °C y 0 °C, preferentemente a -5 °C y tratando posteriormente el intermedio desprotonado resultante con un compuesto de fórmula III a una temperatura adecuada comprendida entre -5 °C y la temperatura ambiente, preferentemente a temperatura ambiente.

5 Etapa 2: La hidrólisis del resto éster en un compuesto de fórmula IVa o IVb proporciona un compuesto de fórmula Va o Vb general. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, tal como HCl acuoso a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo.

10 Etapa 3: La reacción de Friedel-Crafts intramolecular de un compuesto de fórmula Va o Vb proporciona un compuesto de fórmula VIa o VIb. La reacción de ciclación se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como ácido polifosfórico y a una temperatura adecuada, comprendida entre 50 °C y 130 °C, preferentemente a 130 °C.

15 Etapa 4: Se preparan derivados de tipo oxima de fórmula VIIa o VIIb tratando los compuestos de fórmula VIa o VIb con hidroxilamina, en un disolvente adecuado tal como agua o alcoholes, preferentemente en etanol, en presencia de una base tal como piridina y a una temperatura adecuada, preferentemente a la temperatura de reflujo.

Etapa 5: La transposición de Beckman de oximas de fórmula VIIa o VIIb proporciona compuestos de tipo amida de fórmula VIII o Ia. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico, preferentemente ácido polifosfórico, a una temperatura adecuada, comprendida entre 50 °C y 130 °C, preferentemente a 130 °C.

20 Etapa 6: Se preparan los compuestos de fórmula general IX o Ib, respectivamente, mediante la reducción de compuestos lactámicos de fórmula VIII o Ia con un agente adecuado tal como borano, en un disolvente adecuado tal como tolueno, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo. Pueden usarse otros agentes reductores alternativos tales como hidruro de aluminio y litio, en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente.

25 Etapa 7: Se preparan los compuestos de fórmula general X o Ic mediante sustitución del grupo NH de los compuestos IX o Ib, respectivamente, con procedimientos apropiados. Por lo tanto, la alquilación de IX o Ib con un compuesto de fórmula XIa se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tales 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. Además, puede usarse un agente de activación tal como NaI.

35 La aminación reductiva entre un compuesto de fórmula IX o Ib y un compuesto de fórmula XIb se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, preferentemente metanol, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente.

40 La reacción de acilación de un compuesto de fórmula IX o Ib con un compuesto de fórmula XIc o XIId puede efectuarse en diferentes condiciones dependiendo de la naturaleza del reactivo ácido. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con un anhídrido de ácido XIId, en presencia de un disolvente adecuado, tales como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en diclorometano; en presencia de una base orgánica tales como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina, preferentemente piridina; a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo.

45 El procedimiento descrito por las Etapas 1 a 7 representa la ruta general para la preparación de los compuestos de fórmula I. Además, los grupos funcionales presentes en cualquiera de las posiciones pueden interconvertirse utilizando reacciones conocidas por los expertos en la materia.

50 Entre estas transformaciones, los grupos protectores de los diferentes intermedios pueden desprotegerse en cualquier etapa y sustituirse posteriormente para proporcionar variaciones en el grupo P. Por lo tanto, los compuestos VIII pueden desprotegerse para proporcionar compuestos XII, los compuestos IX para proporcionar compuestos XVI y los compuestos X para proporcionar los compuestos XVII. Si el grupo protector es bencilo la desprotección se lleva a cabo con hidrógeno a una presión comprendida entre 100 y 1000 kPa, en un disolvente adecuado tales como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tales como ácido acético o clorhídrico, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. Los derivados no protegidos XVI también pueden obtenerse mediante la reducción de los intermedios XII usando las mismas condiciones descritas anteriormente para la reducción de VIII.

A partir de los compuestos desprotegidos de fórmula XII, XVI y XVII general, pueden prepararse respectivamente los compuestos de fórmula Ia, b, c general mediante la reacción con reactivos adecuados, tales como los de fórmula XIIIa-b, utilizando diferentes condiciones dependiendo de la naturaleza del reactivo. Por lo tanto:

- 5 La reacción de alquilación con un compuesto de fórmula XIIIa se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tales como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo; en presencia de una base inorgánica tales como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , o una base orgánica tales como trietilamina o diisopropiltilamina, preferentemente K_2CO_3 ; a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento o, como alternativa, esta reacción pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, se puede utilizar un agente de activación tal como NaI.
- 10 La aminación reductora con un compuesto de fórmula XIIIb se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano o dicloroetano, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente en un reactor de microondas.
- 15 Como alternativa, la transformación de un compuesto desprotegido de fórmula XII, XVI y XVII en un compuesto de fórmula Ia-c, puede efectuarse en un procedimiento en dos etapas, que implica acilación con un cloruro de ácido de fórmula XIV seguida de reducción, como se ilustra por la transformación del compuesto XII para proporcionar un compuesto de fórmula Ib. La reacción de acilación de XII para proporcionar XV puede llevarse a cabo usando DIPEA en un disolvente adecuado tales como diclorometano a una temperatura adecuada, preferentemente temperatura ambiente. La reacción de reducción de XV para proporcionar Ib puede llevarse a cabo con un agente reductor tales como hidruro de aluminio y litio, en un disolvente adecuado tales como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente, preferentemente a 0 °C.
- 20

Ejemplos

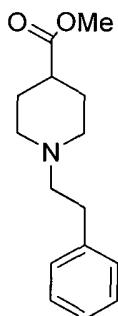
Intermedios y ejemplos

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

- 25 ACN: acetonitrilo
anh: anhidro
DCM: diclorometano
EtOH: etanol
EJ.: ejemplo
- 30 h: hora u horas
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
MeOH: metanol
EM: espectrometría de masas
Min: minutos
- 35 Ret: retención
t.a.: temperatura ambiente
THF: tetrahidrofurano

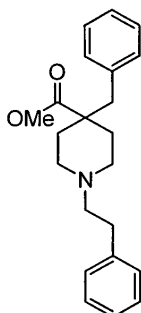
Para determinar los espectros de HPLC-EM se usaron los siguientes procedimientos:

- 40 A: Columna XBridge C18 5 μ m, 2,1x50 mm; caudal: 0,3 ml/min; A: $CH_3CN:MeOH$ (1:1); B: agua; C: acetato de amonio 100 mM, pH 7; gradiente: 2 min en 10:85:5, desde 10:85:5 hasta 95:0:5 en 2 min, 5 min en 95:0:5.
- B: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 μ m; caudal 0,61 ml/min; temperatura: 35 °C, A: NH_4HCO_3 10mM; B: ACN; gradiente: 0,3 min en un 98 % de A, desde un 98 % de A hasta un 5 % de A en 2,52 min, 1,02 min en un 5 % de A, desde un 5 % de A hasta un 98 % de A en 0,34 min, 0,57 min en un 98 % de A.

Intermedio 1. 1-(2-Feniletil)piperidin-4-carboxilato de metilo

5 Se añadieron K_2CO_3 (5,94 g, 42,95 mmol) y KI (1,19 g, 7,16 mmol) a una solución de piperidin-4-carboxilato de metilo (4,10 g, 28,63 mmol) y 2-bromoetilbenceno (4,65 ml, 34,36 mmol) en ACN (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, se permitió que alcanzara la t.a. y se eliminó el disolvente concentrando. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (2x40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se sometió a cromatografía flash en SiO_2 (DCM y 1→10 % de MeOH/DCM), para obtener un aceite que se purificó de nuevo por cromatografía flash en SiO_2 (1→8 % de MeOH/DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,13 g, 58 % de rendimiento).

10 1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz, δ): 7,46-7,11 (m, 5H, ArH); 3,68 (s, 3H, CH_3); 3,06-2,90 (m, 2H, CH_2); 2,88-2,75 (m, 2H, CH_2); 2,67-2,52 (m, 2H, CH_2); 2,33 (m, 1H, CH); 2,19-1,71 (m, 6H, CH_2).

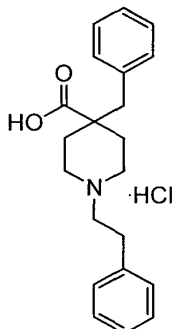
Intermedio 2A. 4-Bencil-1-(2-feniletil)piperidin-4-carboxilato de metilo

15 Se añadió 1-(2-feniletil)piperidin-4-carboxilato de etilo (intermedio 1, 2,0 g, 8,09 mmol) en THF (25 ml) a una solución de LDA enfriada a $-5\text{ }^\circ C$ recién preparada (0,36 M, 27 ml, 9,65 mmol). La mezcla resultante se agitó a $-5\text{ }^\circ C$ durante 30 min y se añadió una solución de bromometilbenceno (0,97 ml, 8,09 mmol) en THF (20 ml). Se permitió que la mezcla alcanzara la t.a. y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió sobre H_2O (40 ml) y se eliminó el disolvente concentrando. Se extrajo el residuo acuoso con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se concentraron. El bruto se sometió a cromatografía flash en SiO_2 (DCM y 1→5 % MeOH/DCM), para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (2,49 mg, 91 % de rendimiento).

20 1H -RMN ($CDCl_3$, 250 MHz, δ): 7,32-7,13 (m, 8H, ArH); 7,08-6,99 (m, 2H, ArH); 3,63 (s, 3H, CH_3); 2,96-2,73 (m, 6H, CH_2); 2,61-2,50 (m, 2H, CH_2); 2,23-1,98 (m, 4H, CH_2); 1,73-1,57 (m, 2H, CH_2).

25 Se usó este procedimiento para la preparación del intermedio 2B empleando 1-bencilpiperidina-4-carboxilato de metilo en lugar de 1-(2-feniletil)piperidin-4-carboxilato de metilo.

INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
2B		1,4-dibencilpiperidin-4-carboxilato de metilo	B	2,39	324,2

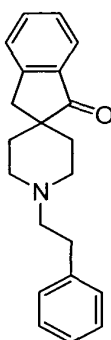
Intermedio 3A. Clorhidrato de ácido 4-bencil-1-(2-feniletíl)piperidin-4-carboxílico

5 Se calentó a reflujo una suspensión de 4-bencil-1-(2-feniletíl)piperidin-4-carboxilato de metilo (intermedio 2A, 2,49 g, 7,38 mmol) en HCl (solución acuosa al 37 %, 50 ml) durante 22 h. Se permitió que la suspensión alcanzara la t.a. y se eliminó el disolvente concentrando. Se preparó una suspensión espesa del residuo bruto en EtOH (20 ml) y se eliminó el disolvente de nuevo, para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (2,5 g, 94 % de rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz, δ): 12,94 (sa, 1H); 10,96 (sa, 0,3H); 10,71 (sa, 0,7H); 7,51-7,00 (m, 10H, ArH); 3,62-2,94 (m, 7H); 2,93-2,66 (m, 3H); 2,20-2,00 (m, 2H, CH₂); 1,99-1,74 (m, 2H, CH₂).

10 Se utilizó este procedimiento para la preparación del intermedio 3B empleando el intermedio 2B como material de partida:

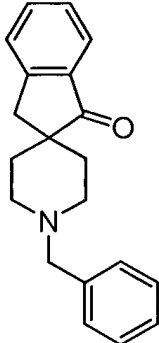
INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
3B		clorhidrato de ácido 1,4-dibencilpiperidin-4-carboxílico	B	1,11	310,2

Intermedio 4A. 1'-(2-Feniletíl)espiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona

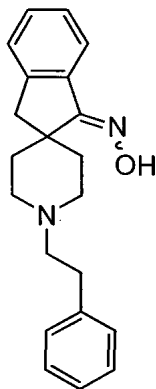
15 Se calentó una mezcla del clorhidrato de ácido 4-bencil-1-(2-feniletíl)piperidin-4-carboxílico (intermedio 3A, 1,0 g, 2,78 mmol) y PPA (19,06 g) hasta 130 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara 50 °C, se vertió sobre hielo, se ajustó hasta un pH = 8-9 con NaOH (solución acuosa 6,0 M) y se extrajo con Et₂O y DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron. Se preparó una suspensión espesa con el sólido resultante y hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido de marrón (0,81 g, 95 % de rendimiento).

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz, δ): 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH); 7,60 (m, 1H, ArH); 7,50-7,17 (m, 7H, ArH); 3,12-2,99 (m, 4H, CH₂); 2,91-2,79 (m, 2H, CH₂); 2,70-2,60 (m, 2H, CH₂); 2,30-2,16 (m, 2H, CH₂); 2,16-2,01 (m, 2H, CH₂); 1,50-1,36 (m, 2H, CH₂).

Se usó este procedimiento para la preparación del intermedio 4B empleando el intermedio 3B como material de partida:

INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
4B		1'-bencilespiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona	B	2,11	292,2

Intermedio 5A. Oxima de 1'-(2-feniletil)espiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona



5

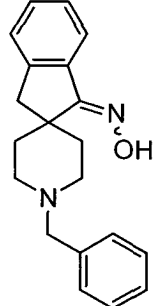
Se añadió piridina (1 ml, 12,77 mmol) a una suspensión de 1'-(2-feniletil)espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona (intermedio 4A, 800 mg, 2,62 mmol) y NH₂OH·HCl (364 mg, 5,24 mmol) en EtOH (10 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante toda la noche. Se permitió que la solución resultante alcanzara la t.a. y se añadió NaOH (solución acuosa al 10 %, 2 ml). Se filtró la suspensión, se lavó el sólido con H₂O y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (798 mg, 95 % de rendimiento).

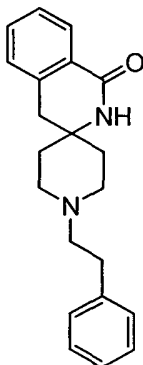
10

¹H-RMN (DMSO-d₆, 250 MHz, δ): 11,11 (sa, 1H, OH); 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H, ArH); 7,45-7,10 (m, 8H, ArH); 3,01-2,82 (m, 4H, CH₂); 2,81-2,69 (m, 2H, CH₂); 2,59-2,45 (m, 2H, CH₂); 2,25-2,04 (m, 2H, CH₂); 1,97-1,74 (m, 2H, CH₂); 1,57-1,40 (m, 2H, CH₂).

HPLC-MS (Procedimiento A): Ret, 6,786 min; ESI⁺-MS m/z, 321,0 (M+1).

15 Se usó este procedimiento para la preparación del intermedio 5B empleando el intermedio 4B como material de partida:

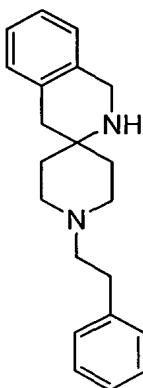
INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
5B		oxima de 1'-bencilespiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona	B	2,02	307,2

Ejemplo 1. 1'-(2-Feniletíl)-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona.

- 5 Se añadió la oxima de 1'-(2-feniletíl)espiro[inden-2,4'-piperidin]-1(3*H*)-ona (intermedio 5A, 750 mg, 2,34 mmol) a una solución de PPA (19,07 g) calentada a 130 °C y se agitó la suspensión resultante a 130 °C hasta que se obtuvo una mezcla homogénea (4 h). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara los 55 °C, se vertió sobre hielo, se ajustó hasta un pH = 8-9 con NaOH (solución acuosa 9,0 M, 30 ml) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron, para obtener un sólido marrón coloreado. Se preparó una suspensión espesa con este sólido y hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido de marrón (381 g, 56 % de rendimiento).
- 10 HPLC-MS (Procedimiento A): Ret, 8,753 min; ESI⁺-MS *m/z*: 321,0 (M+1).

Se usó este procedimiento para la preparación del ejemplo 2 empleando el intermedio 5B como material de partida:

INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
2		1'-bencil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona	B	1,74	307,1

Ejemplo 3. 1'-(2-Feniletíl)-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]

- 15 Se añadió BH₃·SMe₂ (0,20 ml, 2,07 mmol) a una suspensión de 1'-(2-feniletíl)-2*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1(4*H*)-ona (ejemplo 1, 265 mg, 0,83 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la t.a., se añadió HCl (solución acuosa al 15 %, 0,50 ml) y se agitó durante 20 min a t.a. Se añadió MeOH (8 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se permitió que alcanzara la t.a. y se eliminó el disolvente concentrando. Se suspendió el residuo en H₂O (10 ml), se basificó con NaOH (solución acuosa al 10 %, 5 ml) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se sometió a cromatografía flash en SiO₂ (5→10 % de MeOH/AcOEt y 90:10:1 de AcOEt/MeOH/NH₄OH), para obtener un aceite incoloro, con el cual se
- 20

preparó una suspensión espesa con hexanos fríos (-10 °C) y Et₂O frío (-10 °C) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (103 mg, 41 % de rendimiento).

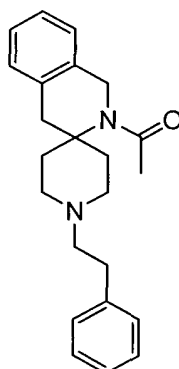
HPLC-MS (Procedimiento A): Ret, 8,716 min; ESI⁺-MS *m/z*: 306,6 (M+1).

Se usó este procedimiento para la preparación del ejemplo 4 empleando el intermedio 2 como material de partida:

INT.	Estructura	Nombre químico	Procedimiento	Ret (min)	MS (M+H)
4		1'-bencil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]	B	1,76	293,2

5

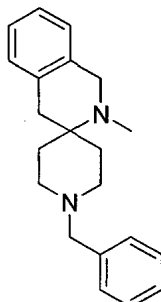
Ejemplo 5. 1-[1'-(2-Feniletíl)-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-2(4*H*)-il]etanona



Se añadió anhídrido acético (0,22 ml, 2,28 mmol) a una solución de 1'-(2-feniletíl)-1,4-dihidro-2*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin] (ejemplo 3, 140 mg, 0,46 mmol) y piridina (0,18 ml, 2,28 mmol) en DCM (10 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura de reflujo durante toda la noche. Se permitió que la mezcla alcanzara la t.a., se vertió en H₂O (20 ml), se basificó con NaOH (solución acuosa al 10 %, 3 ml) y se extrajo con DCM (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (solución acuosa al 10 %, 1x20 ml), se secaron con Na₂SO₄ (anhidro), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se sometió a cromatografía flash en SiO₂ (1→5 % de MeOH/DCM), para obtener un aceite incoloro, con el cual se preparó una suspensión espesa con hexanos fríos (-10 °C) y Et₂O frío (-10 °C) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (111 mg, 69 % de rendimiento).

15

Ejemplo 6. 1'-Bencil-2-metil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]

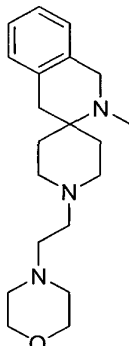


Se disolvió 1'-bencil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina] (ejemplo 4, 392 mg, 1,3 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió formaldehído (solución acuosa al 37 %, 4,83 ml, 64 mmol) y se agitó la solución a t.a. durante toda la noche. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (767 mg, 3,63 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante toda la noche. Se concentró el disolvente, se diluyó con NaOH al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anh. se filtraron y se concentraron para

20

proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (321 mg, 72 % de rendimiento).
HPLC-MS (Procedimiento B): Ret, 2,01 min; ESI⁺-MS *m/z*: 307,2 (M +1).

Ejemplo 7. 4-(2-(2-Metil-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)etil)morfolina



5 **a) 2-Metil-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina]**

Se agitó una mezcla de 1'-bencil-2-metil-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina] (ejemplo 6, 214 mg, 0,7 mmol), AcOH (4 µl) y Pd(OH)₂ (140 mg, 20 % en peso en carbón vegetal) en MeOH (6 ml) en una atmósfera de H₂ durante toda la noche. Los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se evaporó hasta sequedad para obtener el compuesto del título como un producto bruto (163 mg, 89 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
10 HPLC-MS (Procedimiento B): Ret, 1,08 min; ESI⁺-MS *m/z*: 217,1 (M +1).

b) Compuesto del título

Se añadió el clorhidrato de la 4-(2-cloroetil)morfolina (31 mg, 0,09 mmol) a una suspensión de 2-metil-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina] (obtenido en el paso a, 80 mg, 0,37 mmol), K₂CO₃ (153 mg, 1,1 mmol) y NaI (28 mg, 0,18 mmol) en ACN (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el disolvente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash en SiO₂ (DCM y 1→50 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (31 mg, 25 % de rendimiento).
20 HPLC-MS (Procedimiento B): Ret, 1,34 min; ESI⁺-MS *m/z*, 330,2 (M+1).

Tabla de Ejemplos con unión al receptor σ₁:

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

Ensayo de radioligando del receptor σ₁ humano

25 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor σ₁ humano, se utilizaron membranas HEK-293 transfectadas y [³H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7 µg de una suspensión de las membranas y [³H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia de tampón o de Haloperidol 10 µM para determinar 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 centelleo EcoScint.
30

Resultados:

35 Debido a que la presente invención tiene por objeto proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos del receptor σ₁, es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos del receptor σ₁ y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

40 Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ₁ expresada como K_i:

ES 2 709 361 T3

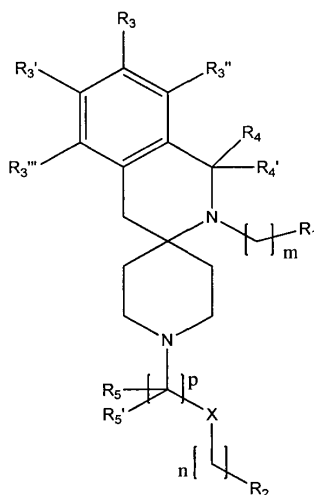
- + $K_i-\sigma_1 \geq 500$ nM
- ++ $K_i-\sigma_1 < 500$ nM
- +++ $K_i-\sigma_1 < 100$ nM

5 Todos los compuestos preparados en la presente solicitud exhiben unión al receptor σ_1 , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

EJ.	$K_i-\sigma_1$
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
7	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) general:



(I)

en la que

5 m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
n es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 1, 2, 3 o 4;

10 R₁ se selecciona de 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, heterociclo sustituido o no sustituido, -C(O)R₆, -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' y -S(O)₂R₆;

15 en la que R₆ y R₆' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o alquilarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, y heterociclo sustituido o no sustituido o alquiheterociclo sustituido o no sustituido;

20 R₂ se selecciona de cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

25 en el que dicho cicloalquilo, arilo o heterociclo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R₁₂'', NR₁₂C(O)R₁₂', -S(O)₂NR₁₂R₁₂', -NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₂'', -SR₁₂, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₂' y -NR₁₂S(O)₂NR₁₂R₁₂'';

30 en el que, dichos cicloalquilo o heterociclo no aromático en R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



35 u = O;
en el que el alquilo, alqueno o alquino en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente o sustituyentes seleccionados de -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ y -S(O)₂R₁₂;

en el que R₁₂, R₁₂' y R₁₂'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido;

30 y en el que R₁₂'' se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

X se selecciona de un enlace, -C(R_xR_x)- y -C(R_x)(OR₇)-;

35 R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -C(O)OR₇, -C(O)NR₇R₇', -NR₇C(O)R₇' y -NR₇R₇'';

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

35 R₇, R₇' y R₇'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

y en el que $R_{7''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

5 R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-OR_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_{9''}$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$ y $-OC(O)R_9$;

$R_{3'}$, $R_{3''}$ y $R_{3''''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-NO_2$, $-NR_9R_{9''}$, $-NR_9C(O)R_9$, $-NC(O)OR_9$, $-NR_9S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9C(O)NR_9R_9$, $-SR_9$, $-S(O)R_9$, $-S(O)_2R_9$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_9$, $-C(O)NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2NR_9R_9$ y $-OC(O)R_9$;

10 en el que R_9 , $R_{9'}$ y $R_{9''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

y en el que $R_{9''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

15 R_4 se selecciona de 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, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_8$, $-NR_8C(O)R_8$, $-NR_8R_8''$ y $-NC(O)OR_8$;

R_4 se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

20 en el que R_8 , R_8' y R_8'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

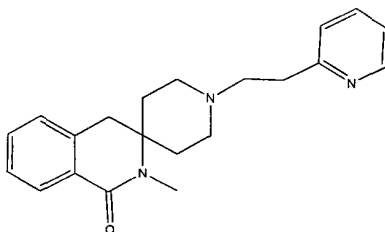
y en el que R_8'' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

como alternativa, R_4 y R_4' pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo $C=O$;

R_5 y R_5' se seleccionan independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos;

en la que se excluye el siguiente compuesto:



30 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 0 o 1, n es 0 o 1 y p es 1.

3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R_1 se selecciona de 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 o $-C(O)R_6$;

35 y en el que R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R_2 se selecciona de arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

40 X se selecciona de un enlace y $-(CR_xR_x)-$; y en el que

R_x se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

R_x' se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido.

45 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R_3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $-R_9$, $-OR_9$ y $-NR_9R_{9''}$; y

R_3' , R_3'' y R_3'''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, $-R_9$ y $-NR_9R_{9''}$;

y en el que R_9 , $R_{9'}$ y $R_{9''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6}

₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

R_{9'''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc.

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
 5 R₄ se selecciona de hidrógeno, -OR₈, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
 R_{4'} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
 y en el que R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

o

10 R₄ y R_{4'} forman, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O.

8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
 X es un enlace.

9. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en el que

m es 0 o 1; y

15 n es 0 o 1; y

p es 1; y

R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente metilo sustituido o no sustituido y -C(O)R₆;

y

20 R₂ se selecciona de arilo sustituido o no sustituido, preferentemente fenilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido, preferentemente morfolina sustituida o no sustituida;

y

X es un enlace;

y

25 R₃, R_{3'}, R_{3''} y R_{3'''} son todos hidrógeno;

y

R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno o pueden formar, junto con el carbono al que están unidos, un grupo C=O;

y

30 R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno;

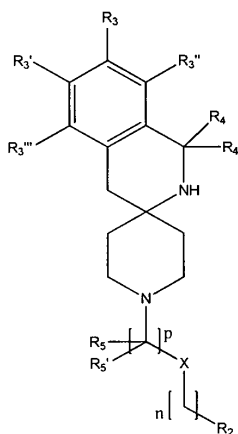
y

R₆ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, preferentemente metilo sustituido o no sustituido.

10. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto se selecciona de

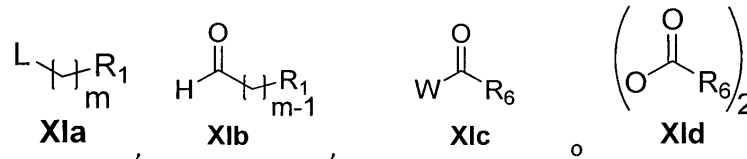
- 35
- 1'-fenetil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona,
 - 1'-bencil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona,
 - 1'-fenetil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina],
 - 1'-bencil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina],
 - 1-(1'-fenetil-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-2(4*H*)-il)etanona,
 - 1'-bencil-2-metil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidina] y
 - 4-(2-(2-metil-2,4-dihidro-1*H*-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1'-il)etil)morfolina.

40 11. Procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (Ib')



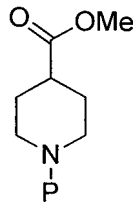
(Ib')

con un compuesto de Fórmula (Xla) en una reacción de alquilación, (Xlb) en una reacción de aminación reductora, (Xlc) en una reacción de acilación o (Xld) en una reacción de acilación

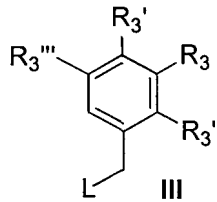


5 en las que m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₅, R_{5'}, R₆ y X tienen el significado que se ha definido en las reivindicaciones precedentes, L es un grupo saliente y W es cloro, bromo, -OH, -O-metilo u -O-etilo.

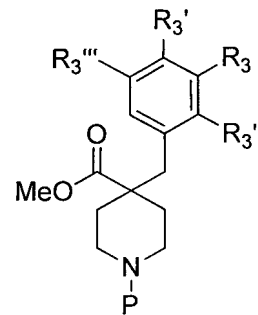
12. Uso de los compuestos de Fórmula IIa, IIb, III, IVa, IVb, Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, VIIb, VIII, IX, Ib, X, Ic, Xla, Xlb, Xlc, Xld, XII, XIIIa, XIIIb, XIV, XV, XVI, XVII, XVII', Ib', X', I', IX' o Ib' para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,



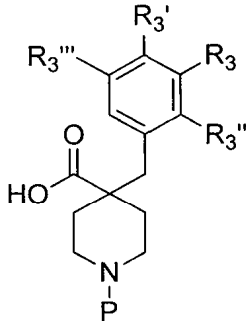
IIa (P = PG)
IIb (P = Y)



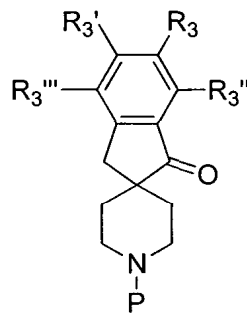
III



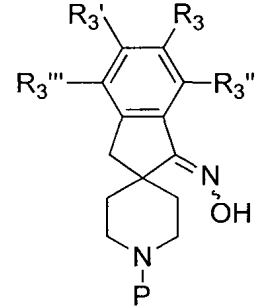
IVa (P = PG)
IVb (P = Y)



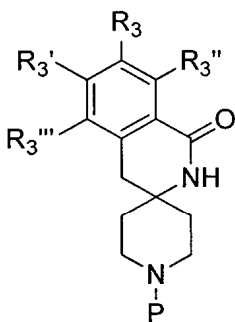
Va (P = PG)
Vb (P = Y)



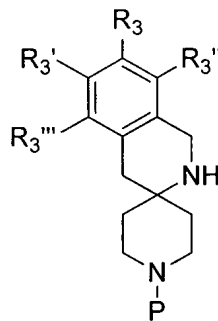
VIa (P = PG)
VIb (P = Y)



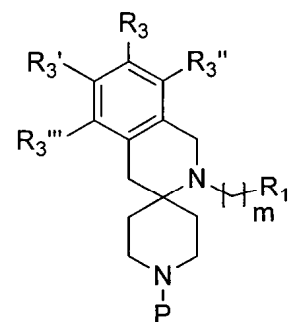
VIIa (P = PG)
VIIb (P = Y)



VIII (P = PG)
Ia (P = Y)

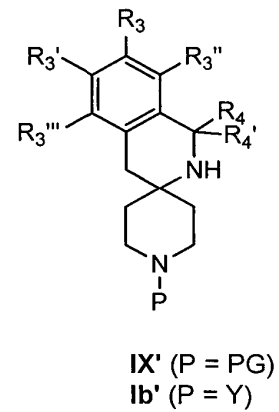
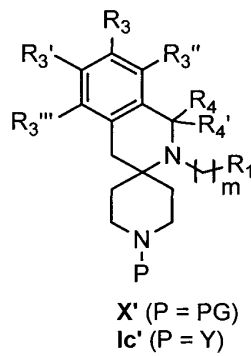
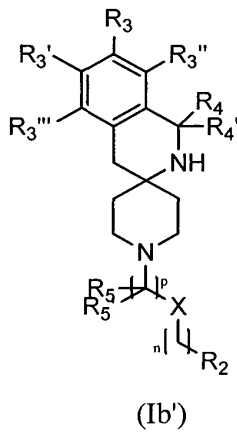
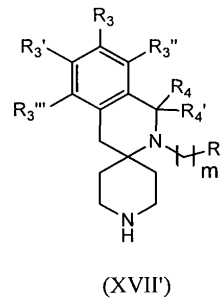
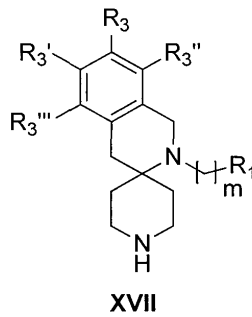
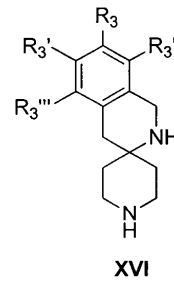
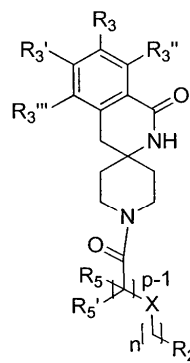
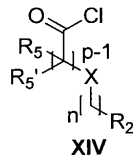
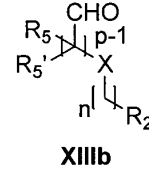
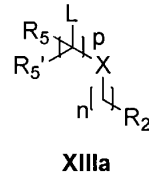
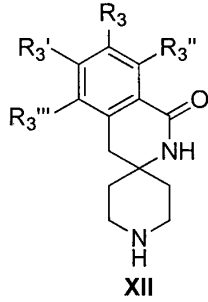
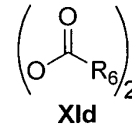
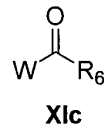
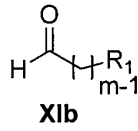
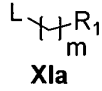


IX (P = PG)
Ib (P = Y)



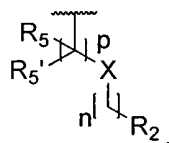
X (P = PG)
Ic (P = Y)

10



5

en las que m, n, p, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R_{3''}, R_{3'''}, R₅, R_{5'}, R₆ y X tienen el significado que se ha definido en las reivindicaciones precedentes, L es un grupo saliente, W es cloro, bromo, -OH, -O-metilo u -O-etilo, PG es un grupo protector e Y es



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 5 14. Un compuesto de Fórmula (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento.
- 10 15. Un compuesto de Fórmula (I) según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con los receptores sigma-1 (σ_1); o para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.