

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 522**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016 PCT/EP2016/001742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017 WO17067664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016 E 16784795 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3365346**

54 Título: **Compuestos oxa-diazaspiro que tienen actividad contra el dolor**

30 Prioridad:

23.10.2015 EP 15382523

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

27.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VIRGILI-BERNADO, MARINA;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN y
ALEGRET-MOLINA, CARLOS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 775 522 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 oxa-diazaspiro que tienen actividad contra el dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos oxadiazaspiro con afinidad por los receptores sigma, especialmente los receptores sigma-1 (σ_1), así como también al proceso para su preparación, a composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

10

Antecedentes de la invención

En los últimos años una mejor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con 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 Tourette, y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al., *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.

25

"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 et al. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

30

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden ser diferenciados por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. (+)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.

35

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

45

El receptor σ_2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (p. ej., sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores σ_2 pueden ser componentes de una nueva ruta apoptótica que puede que desempeñe 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, que se encuentran en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio se pueden utilizar en la ruta de señalización de células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

50

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 mamarias 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 en concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Por lo tanto, los agonistas de los receptores σ_2 se pueden utilizar como agentes antineoplásicos en dosis que induzcan la apoptosis o en dosis subtóxicas combinados con otros agentes antineoplásicos para neutralizar la resistencia al fármaco, lo cual permite de este modo utilizar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente los efectos adversos.

60

Los antagonistas de los receptores σ_2 pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por los agentes neurolepticos 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

65

tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como el haloperidol. Los receptores σ_2 también parece que desempeñan una función en ciertos trastornos degenerativos en los cuales puede ser útil el bloqueo de estos receptores.

5 No se conocen los ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por un sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta a neurotransmisores, la neuroprotección, la conducta y la cognición (Quirion, R. et al., Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han sugerido que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalemales 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. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmunitario y el endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

15 En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se han concentrado muchos esfuerzos en la búsqueda de ligandos selectivos. Así pues, la técnica anterior describe diferentes ligandos para el receptor sigma.

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

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

25 El documento WO2009/071657 describe algunos compuestos triazólicos tricíclicos, aunque estructuralmente diferentes de los de la presente invención, con actividad respecto a los receptores sigma.

El documento WO2015/185207 describe derivados de alquilo y arilo de compuestos de 1-oxa-4,9-diazaspiro undecano que tienen actividad multimodal contra el dolor.

30 El documento WO2012/125613 describe amidas de morfolina-piperidina espirocíclica.

El documento US4353900 describe 9-(arilalquil o aroalquil)-1-oxa-4,9-diazaspiro(5.5) undecan-3-onas.

35 No obstante, sigue siendo necesario descubrir compuestos con actividad farmacológica respecto al receptor sigma que sean tanto eficaces como selectivos y/o que tengan unas propiedades de "accesibilidad farmacológica" satisfactorias, es decir, unas propiedades farmacéuticas satisfactorias relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

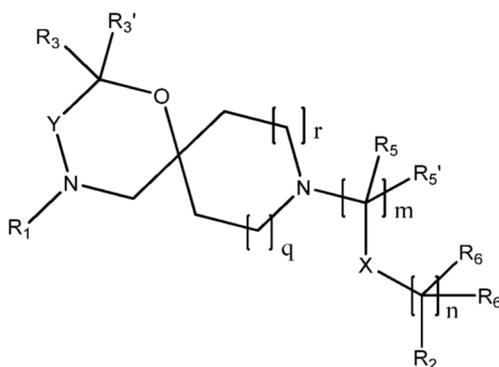
40 Sorprendentemente, se ha observado que los nuevos compuestos oxadiazaspiricos de Fórmula general (I) muestran una afinidad selectiva por el receptor σ_1 que oscila entre buena y excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos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

Sumario de la invención

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

50 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 , una realización muy preferida es que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

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



(I)

donde R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, X, Y, m, n, q y r son como se definen a continuación en la descripción detallada.

5 Un objetivo adicional de la invención se refiere a los procesos para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

Aun un objetivo adicional de la invención se refiere al uso de compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula general (I).

10

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

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

15

Descripción detallada de la invención

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

20

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 , una realización muy preferida es que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

25

Convenientemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención además mostrarán una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo de receptor σ_1 . Se ha de señalar, sin embargo, que las funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también son subdivididas en sus subfuncionalidades de efecto como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto se deben considerar dentro de un ancho de banda relativamente amplio.

30

Un antagonista bloquea o amortigua las respuestas mediadas por el agonista. Subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

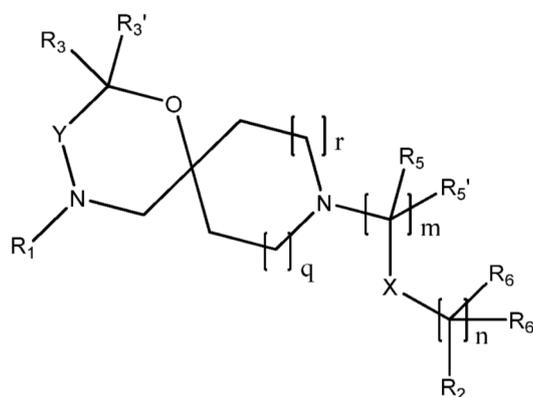
35

Un agonista aumenta la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Subfuncionalidades conocidas son agonistas completos, o agonistas parciales.

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

40

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

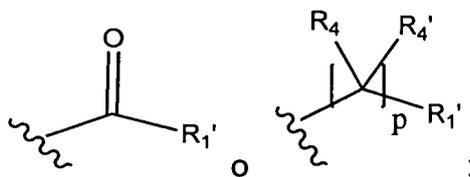


(I)

donde

R₁ es

5



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

10 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0 o 1;

15 q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R_xR_x)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NR₇-, -NR₇C(O)- o -C(O)O-;

20 donde R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₇;

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

25 R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

30 Y es -CH₂- o -C(O)-;

30 R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicli sustituido o no sustituido;

35 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicli sustituido o no sustituido,

40 R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₃' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no

sustituido y alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;
 como alternativa, R₃ y R_{3'} pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

5 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;

donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

10 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

15 donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;

donde R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

25 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

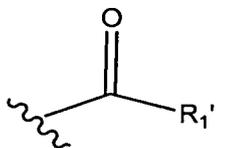
30 En otra realización, estos compuestos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

35 En una realización adicional, se aplica la siguiente condición:

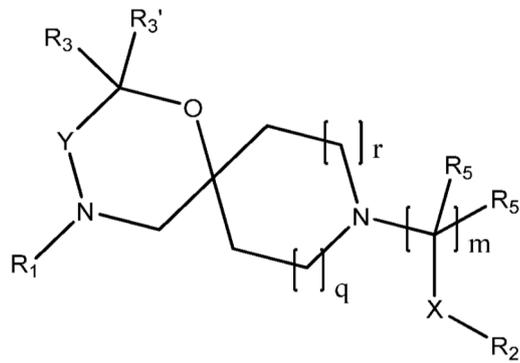
- q no es 1 cuando r es 1;

40 En una realización adicional, se aplica la siguiente condición:

- cuando Y es -C(O)-, entonces R₁ no es



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

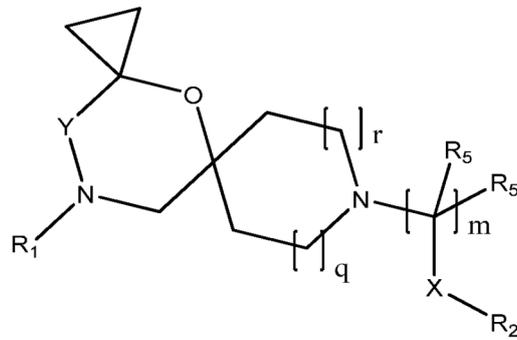


(I')

donde R₁, R₂, R₃, R₃', R₅, R₅', X, Y, m, q y r son como se definen en la descripción.

5

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



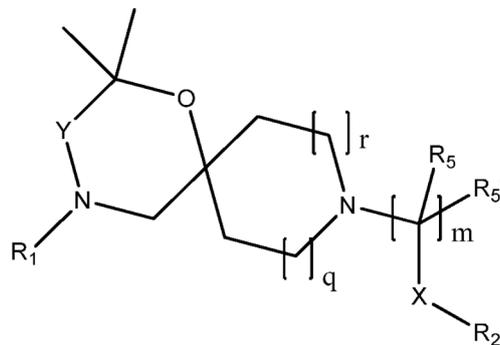
(I²)

donde R₁, R₂, R₅, R₅', X, Y, m, q y r son como se definen en la descripción.

10

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I^{2a})

15

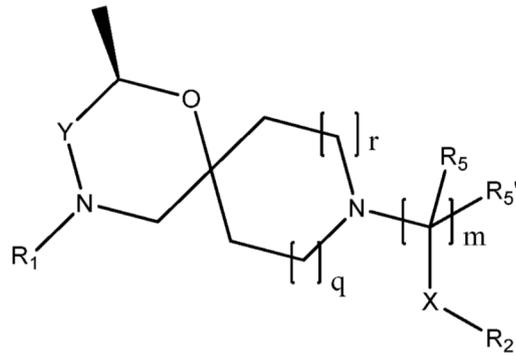


(I^{2a})

donde R₁, R₂, R₅, R₅', X, Y, m, q y r se definen en la descripción.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I^{2b})

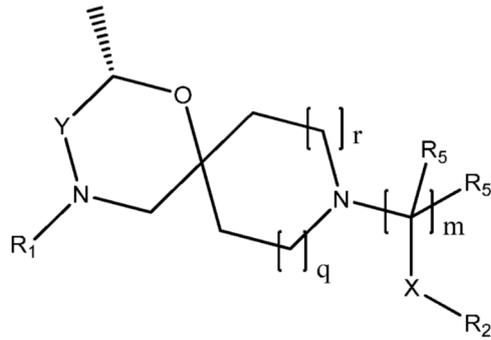
20



(I^{2b'})

donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, X, Y, m, q y r se definen en la descripción.

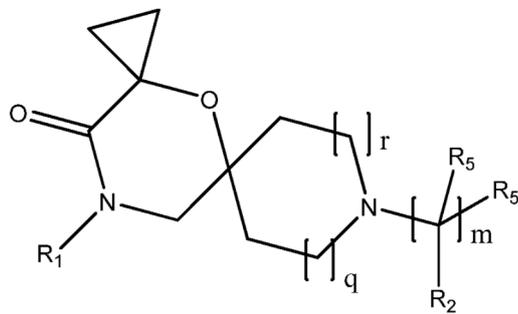
- 5 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I^{2c'})



(I^{2c'})

- 10 donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, X, Y, m, q y r se definen en la descripción.

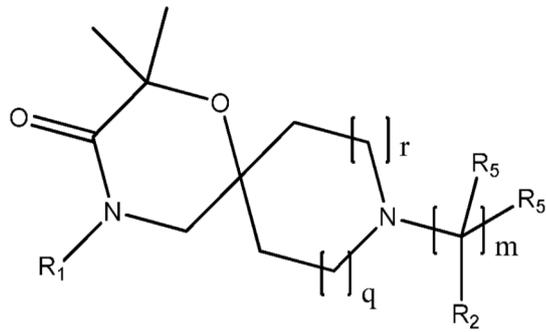
En una realización adicional, los compuestos de Fórmula general (I) son compuestos de Fórmula general (I^{3'})



(I^{3'})

- 15 donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

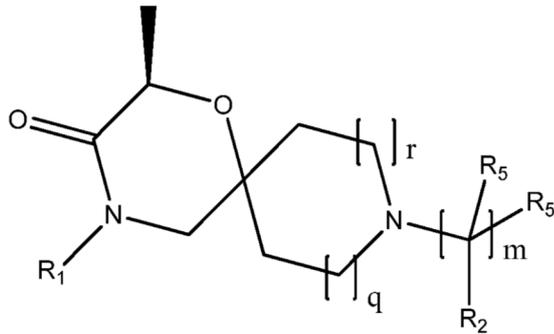
En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{3a'})



(I^{3a'})

donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

- 5 En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{3b'})

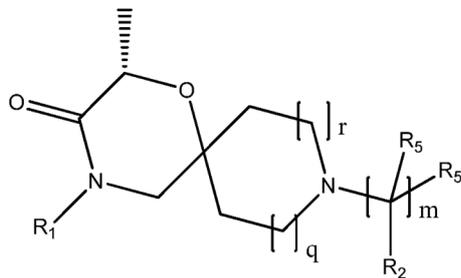


(I^{3b'})

donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

10

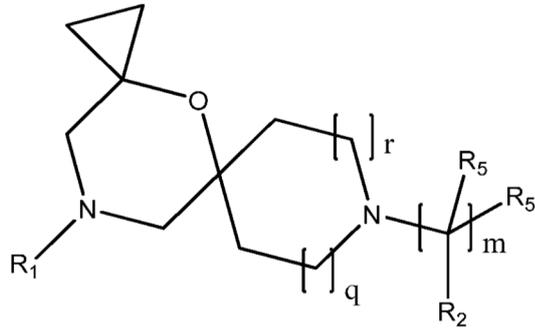
- En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{3c'})



(I^{3c'})

- 15 donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

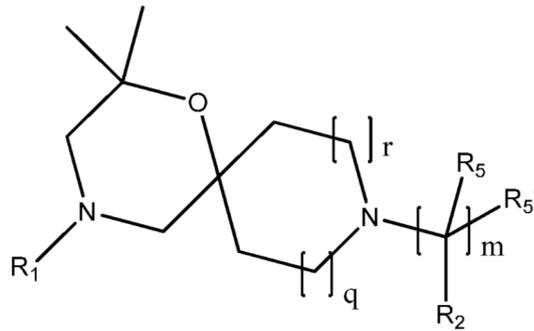
En una realización adicional, los compuestos de Fórmula general (I) son compuestos de Fórmula general (I^{4'})



(I^{4'})

donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

- 5 En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{4a'})

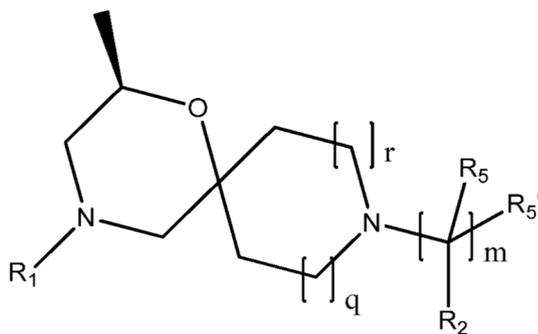


(I^{4a'})

donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

10

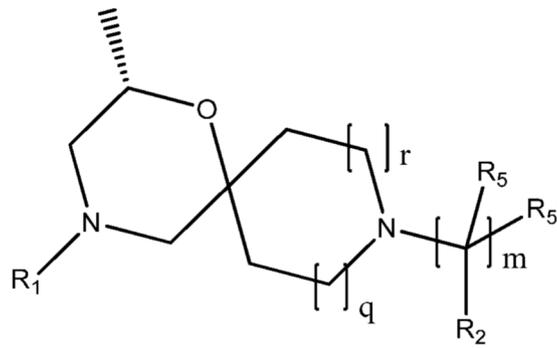
- En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{4b'})



(I^{4b'})

- 15 donde R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

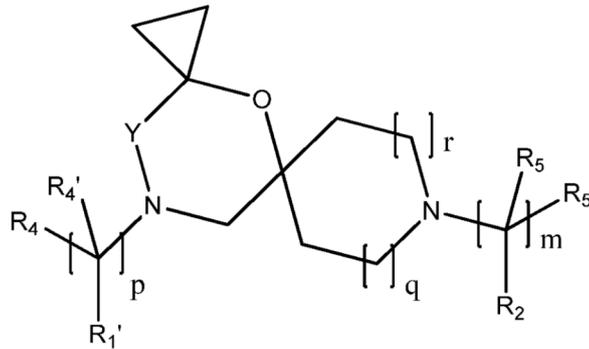
En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{4c'})



(I4c')

donde R_1 , R_2 , R_5 , R_5' , m , q y r son como se definen en la descripción.

- 5 En una realización adicional, los compuestos de Fórmula general (I) son compuestos de Fórmula general (I⁵)

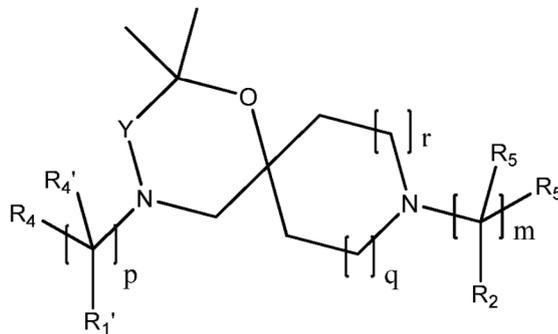


(I⁵)

donde R_1' , R_2 , R_4 , R_4 , R_5 , R_5' , m , p , q y r son como se definen en la descripción.

10

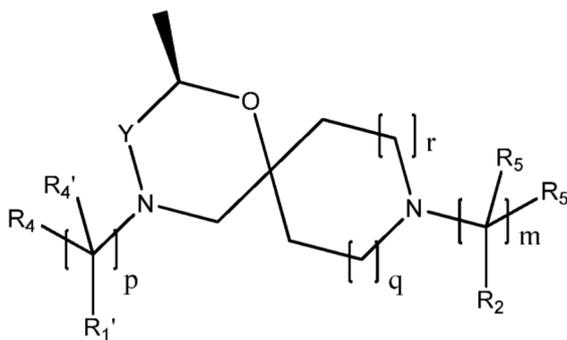
En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{5a'})



(I^{5a'})

- 15 donde R_1' , R_2 , R_4 , R_4 , R_5 , R_5' , Y , m , p , q y r son como se definen en la descripción.

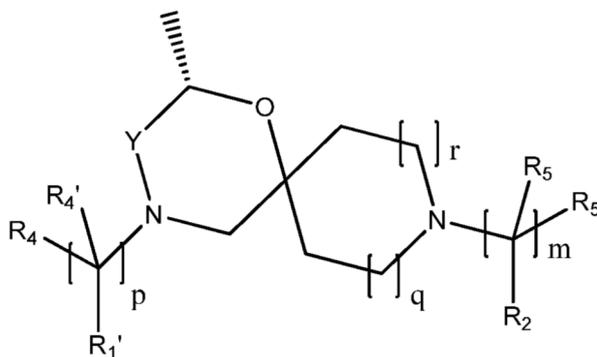
En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{5b'})



(I^{5b'})

donde R_{1'}, R₂, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, Y, m, p, q y r son como se definen en la descripción.

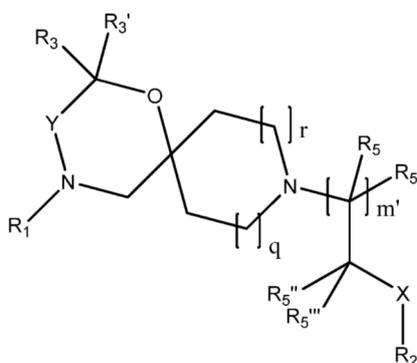
- 5 En una realización adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{5c'})



(I^{5c'})

donde R_{1'}, R₂, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, Y, m, p, q y r son como se definen en la descripción.

- 10 A efectos de claridad, también se hace referencia a los siguientes enunciados que aparecen más adelante en las definiciones de las sustituciones en alquilo, etc. o arilo etc. en los que se afirma: “donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁ a R_{14''''} y R_x, R_{x'} en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes”. Este enunciado se refleja en la siguiente Fórmula general (I^{6'}) que se deriva de la Fórmula general (I'), así como de la Fórmula (I), y queda contemplada por estas.



(I^{6'})

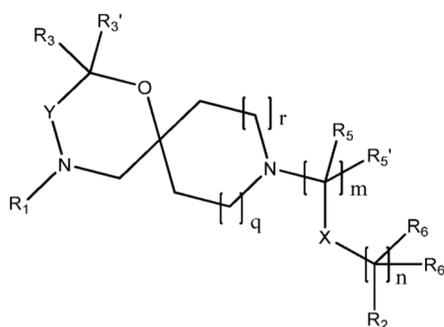
donde R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₅, R_{5'}, X, Y, q y r son como se definen en la descripción. Además, se añaden m' (que es 0 o

1), $R_{5''}$ y $R_{5'''}$. Tal como se ha dicho anteriormente, este enunciado se refleja, por tanto, en que $R_{5''}$ y $R_{5'''}$ son o podrían ser o no diferentes de R_5 y R_5' , y, por consiguiente, que m' sea 0 o 1 es el resultado natural de m (que es 1 o 2 en la Fórmula general (I)).

5 Esto mismo se podría aplicar *mutatis mutandis* a las Fórmulas generales como la Fórmula general (I) así como a las otras Fórmulas generales (I')-(I^{5c}) anteriores, al igual que a todos los intermedios de síntesis.

10 A efectos de claridad, todos los grupos y definiciones descritos en la descripción y referentes a compuestos de Fórmula general (I), también se aplican a compuestos de Fórmula general (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I^{2a}), (I^{3a}), (I^{4a}), (I^{5a}), (I^{2b}), (I^{3b}), (I^{4b}), (I^{5b}), (I^{2c}), (I^{3c}), (I^{4c}), (I^{5c}) y también (I⁶), al igual que todos los intermedios de síntesis, cuando tales grupos están presentes en las fórmulas de Markush generales mencionadas, ya que los compuestos de Fórmula general (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I^{2a}), (I^{3a}), (I^{4a}), (I^{5a}), (I^{2b}), (I^{3b}), (I^{4b}), (I^{5b}), (I^{2c}), (I^{3c}), (I^{4c}), (I^{5c}) o (I⁶) están incluidos en la Fórmula general (I).

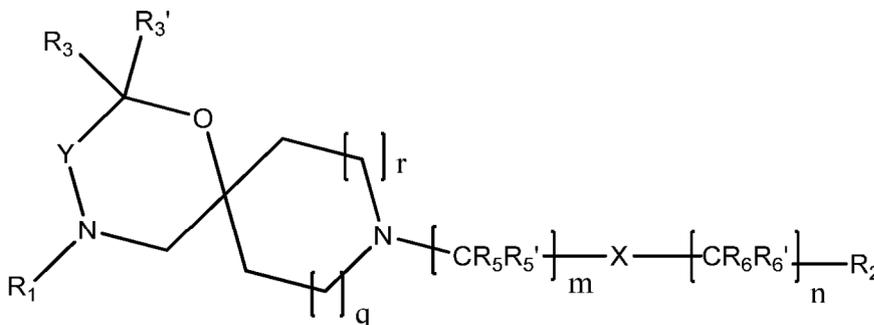
15 Con propósitos de claridad, la Fórmula general de Markush (I)



(I)

es equivalente a

20



(IZ)

25 donde solo $-C(R_5R_5')$ - y $-C(R_6R_6')$ - se incluyen entre paréntesis, y m y n significan el número de veces que $-C(R_5R_5')$ - y $-C(R_6R_6')$ - se repiten, respectivamente. Lo mismo se aplica a las Fórmulas generales de Markush (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I^{2a}), (I^{3a}), (I^{4a}), (I^{5a}), (I^{2b}), (I^{3b}), (I^{4b}), (I^{5b}), (I^{2c}), (I^{3c}), (I^{4c}), (I^{5c}) o (I⁶) y además, a todos los intermedios de síntesis.

30 Además, y con propósitos de claridad, debe entenderse adicionalmente que, naturalmente, si m o n son 0, entonces X o R₂ están aún presentes en las Fórmulas generales de Markush (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I^{2a}), (I^{3a}), (I^{4a}), (I^{5a}), (I^{2b}), (I^{3b}), (I^{4b}), (I^{5b}), (I^{2c}), (I^{3c}), (I^{4c}), (I^{5c}) o (I⁶) y en todos los intermedios de síntesis.

35 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, p. ej., $-CH_3$ y $-CH_2-CH_3$. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5,

alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10, y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-

5 metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimeteleto, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también CHF₂, CF₃ o CH₂OH, etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "alquilo" se refiere a alquilo C₁₋₈ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere a alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo o butilo.

10 Se sobreentiende que el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej., -CH=CH-CH₃. Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alqueno" se refiere a alqueno C₂₋₁₀ o alqueno C₂₋₈ como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alqueno C₂₋₆ como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere a alqueno C₂₋₄ como etileno, propileno o butileno.

15 Se sobreentiende que el término "alquino" se refiere a hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos tales como, p. ej., -C≡C-CH₃ (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquino" se refiere a alquino C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₈ como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquino C₂₋₆ como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquino C₂₋₄ como etino, propino, butino, pentino o hexino.

20 En conexión con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O-alquilo, a menos que se defina de otro modo, se sobreentiende que el término "sustituido" en el contexto de esta invención se refiere al reemplazo de al menos un radical hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), -NR_cR_c^m, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c, -OR_c, -C(O)OR_c, -CN, -C(O)NR_cR_c, haloalquilo, haloalcoxi u -O(alquilo C₁₋₆), estando R_c representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃, (estando R_c representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃; estando R_c representado por R₁₁^m, R₁₂^m, R₁₃^m; estando R_c^m representado por R₁₁^m, R₁₂^m, R₁₃^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x' son como se han definido en la descripción, y donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x' en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

25 Más preferentemente, en conexión con alquilo (también con alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo, se sobreentiende que el término "sustituido" en el contexto de esta invención se refiere a que cualquier alquilo (también alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-

30 alquilo que esté sustituido estará sustituido con uno o más de entre halógeno (F, Cl, Br, I), -OR_c, -CN, -NR_cR_c^m, haloalquilo, haloalcoxi u -O(alquilo C₁₋₆), estando R_c representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃, (estando R_c representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃; estando R_c representado por R₁₁^m, R₁₂^m, R₁₃^m; estando R_c^m representado por R₁₁^m, R₁₂^m, R₁₃^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x' son como se han definido en la descripción, y donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x' en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

35 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 carbono, como en el caso de CF₃, o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

40 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, p. ej., -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, -CCl₃, -CF₃ y -CH₂-CHCl₂. En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "haloalquilo" se refiere preferentemente a alquilo C₁₋₄ 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 -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂ y -CF₃.

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

50 En el contexto de esta invención cicloalquilo se entiende en el sentido de hidrocarburos saturados e insaturados (pero no aromáticos) cíclicos (sin un heteroátomo en el anillo), que pueden estar no sustituidos o una o varias veces sustituidos. Por otra parte, cicloalquilo C₃₋₄ representa C3 o C4-cicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₅ representa C3, C4 o C5-

55 cicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₆ representa C3, C4, C5 o C6-cicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇ representa C3, C4, C5, C6 o

- C7-cicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₈ representa C3, C4, C5, C6, C7 o C8-cicloalquilo, cicloalquilo C₄₋₅ representa C4- o C5-cicloalquilo, cicloalquilo C₄₋₆ representa C4-, C5- o C6-cicloalquilo, cicloalquilo C₄₋₇ representa C4-, C5-, C6- o C7-cicloalquilo, cicloalquilo C₅₋₆ representa C5- o C6-cicloalquilo, y cicloalquilo C₅₋₇ representa C5-, C6- o C7-cicloalquilo. Ejemplos son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también, adamantilo. Preferiblemente en el contexto de esta invención cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; o es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; o es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 10 Se sobreentiende que el término "arilo" se refiere a sistemas anulares mono o policíclicos de 5 a 18 miembros, 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, radicales 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo o antraceniilo, preferentemente se refiere a fenilo.
- 15 Se sobreentiende que un radical o grupo heterocíclico (también denominado heterociclilo posteriormente en la presente) se refiere a sistemas anulares 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 constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces.
- 20 Los ejemplos incluyen heterociclilos no aromáticos tales como tetrahidropirano, oxazepano, morfolina, piperidina, pirrolidina, así como también heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, tiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol y quinazolina.
- 25 Los subgrupos dentro de los heterociclilos, tal y como se interpretan en la presente, incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.
- el heteroarilo (que es equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema anular 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 constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros aromático de uno o dos anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;
 - el heterociclilo no aromático es un sistema anular heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros, de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo, sin que entonces este o estos anillos sean aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o dos anillos, de los cuales uno o ambos anillos, sin que entonces este anillo o los dos anillos sean aromáticos, contienen uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.
- 45 Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "heterociclilo" se define como un sistema anular heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros 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, se trata de un sistema anular heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros 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.
- 50 Los ejemplos preferidos de heterociclilos incluyen oxetano, 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[2,3-b]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[2,3-b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano, oxetano y pirrolidina.
- 60 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "oxopirrolidina" se refiere a pirrolidin-2-ona.
- En conexión con heterociclilos aromáticos (heteroarilos), heterociclilos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema anular está contemplado simultáneamente por dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema anular se define primero como un heterociclilo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular
- 65

se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un arilo si contiene al menos un anillo cíclico. Si ningún anillo está presente, entonces el sistema anular se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

5 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilarilo" se refiere a 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, se sobreentiende que el término "alquilarilo" se refiere a un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado con
10 otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). De la forma más preferida, alquilarilo se refiere a bencilo (es decir, -CH₂-fenilo).

15 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilheterociclilo" se refiere a 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, se sobreentiende que el término "alquilheterociclilo" se refiere a un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado con
20 otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). De la forma más preferida, alquilheterociclilo se refiere a -CH₂-piridina.

25 En el contexto de esta invención, alquilocicloalquilo se entiende como un grupo cicloalquilo conectado a otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (ver anteriormente) que puede ser ramificado o lineal, y que está no sustituido o sustituido una o varias veces. Preferentemente, alquilocicloalquilo es entendido como un grupo cicloalquilo (ver anteriormente) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Con mayor preferencia, alquilocicloalquilo es -CH₂-ciclopropilo.

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

35 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. Aún más preferentemente, el heterociclilo no 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. Aún más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros.

40 En conexión con arilo (que incluye alquilarilo), cicloalquilo (que incluye alquilocicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), se sobreentiende que el término "sustituido", a menos que se defina de otro modo, se refiere a la sustitución del sistema anular del arilo o alquilarilo, cicloalquilo o alquilocicloalquilo, heterociclilo o alquilheterociclilo con uno o más de entre 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, -S(O)₂NR_cR_c, -NR_cS(O)₂NR_cR_c, haloalquilo, haloalcoxi, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c o C(CH₃)OR_c; NR_cR_c^m, siendo R_c, R_c^o, R_c^o y R_c^m independientemente 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)-
45 (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 alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R_c uno de entre R₁₁, R₁₂ o R₁₄, (siendo R_c^o uno de entre R₁₁^o, R₁₂^o o R₁₄^o; siendo R_c^o uno de entre R₁₁^o, R₁₂^o o R₁₄^o; siendo R_c^m uno de entre R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₄^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x^o son como se han definido en la descripción, y donde, cuando hay diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x^o presentes simultáneamente en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

50 Con mayor preferencia, en conexión con arilo (que incluye alquilarilo), cicloalquilo (que incluye alquilocicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), se sobreentiende que el término "sustituido" en el contexto de esta invención se refiere a que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que esté sustituido estará sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) con uno o más de entre 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, =O, haloalquilo, haloalcoxi o C(CH₃)OR_c; -O(alquilo C₁₋₄) que no está sustituido o está sustituido con uno o más de entre 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 entre OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_c uno de entre R₁₁, R₁₂ o R₁₄, (siendo R_c^o uno de entre R₁₁^o, R₁₂^o o R₁₄^o; siendo R_c^o uno de entre R₁₁^o, R₁₂^o o R₁₄^o; siendo R_c^m uno de entre R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₄^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x^o son como se han definido en la descripción, y donde, cuando hay diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x^o presentes simultáneamente en la Fórmula
65

I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

Además de las sustituciones mencionadas anteriormente, en conexión con cicloalquilo (que incluye alquilocicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), a saber, heterociclilo no aromático (que incluye alquilheterociclilo no aromático), también se sobreentiende que el término "sustituido", a menos que se defina de otro modo, se refiere a la sustitución del sistema anular del cicloalquilo o alquilocicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquilheterociclilo no aromático con



10 o =O.

En relación con cicloalquilo (que incluye alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), a decir, heterociclilo no aromático (que incluye alquil-heterociclilo no aromático), sustituido además se entiende -a menos que se defina lo contrario- como la sustitución del sistema de anillo del cicloalquilo o alquilo-cicloalquilo; heterociclilo no aromático o alquilo-heterociclilo no aromático con



20 (que conduce a una estructura espiro) o con =O.

Un sistema de anillo es un sistema que consiste en por lo menos un anillo de átomos conectados pero que incluye además sistemas en los cuales dos o más anillos de átomos conectados están unidos, donde "unidos" significa que los respectivos anillos comparten uno (como una estructura espiro), dos o más átomos como un miembro o miembros de ambos anillos unidos.

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.

Se debe sobreentender que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo utilizada de acuerdo con la invención en la que este asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con 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.

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

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente, especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas, y también aquellas con NH₄, pero en particular las sales (mono)- o (di)sódicas, (mono)- o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

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

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

Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención, como

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

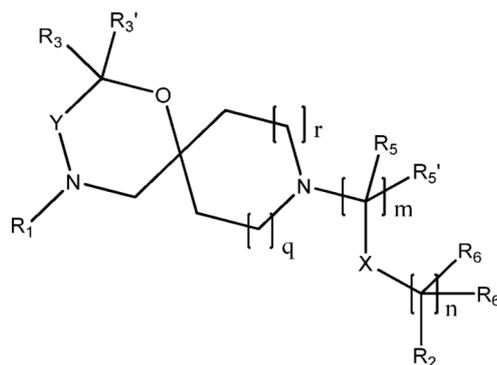
Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

Se entiende que cualquier compuesto que es un N-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definido anteriormente está cubierto por el alcance de la invención.

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

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

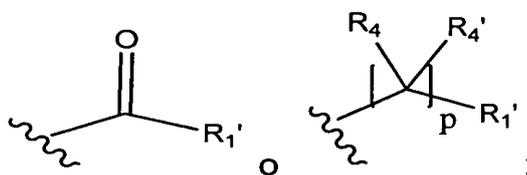
En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I)



(I)

es un compuesto donde

R_1 es



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

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

5

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

10

r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;

15

donde R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y $-OR_7$;

R_x se selecciona entre hidrógeno, entre halógeno, 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;

20

R_7 se selecciona entre 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;

Y es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

25

R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

además, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_1 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



35

o =O;

donde el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{11}R_{11''}$;

40

donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

y donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

45

R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

50

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{12}$, $-OR_{12}$, $-NO_2$, $-NR_{12}R_{12''}$, $NR_{12}C(O)R_{12'}$, $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$, $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{12''}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12}R_{12''}$ y $C(CH_3)_2OR_{12}$;

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



55

o =O;

donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{12}R_{12''}$;

60

donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

y donde $R_{12''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

5 R_{3'} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

como alternativa, R₃ y R_{3'} pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

10 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;

donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

15 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

20 como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;

25 donde R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

el alquilo, alqueno o alquino, distinto de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₃R_{13''};

30 donde R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

35 R_{13''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, distinto de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₄, -OR₁₄, -NO₂, -NR₁₄R_{14'''}, NR₁₄C(O)R_{14'}, -NR₁₄S(O)₂R_{14'}, -S(O)₂NR₁₄R_{14'}, -NR₁₄C(O)NR₁₄R_{14'''}, -SR₁₄, -S(O)R₁₄, S(O)₂R₁₄, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₄, -C(O)NR₁₄R_{14'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₄S(O)₂NR₁₄R_{14'''} y C(CH₃)₂OR₁₄;

40 además, donde el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distinto de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



45 u = O;

donde R₁₄, R_{14'} y R_{14'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

50 y donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

55 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

m es 1, 2, 3, 4 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos

correspondientes.

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

5 n es 0, 1, 2, 3, 4 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10

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

p es 0 o 1;

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

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

q es 0, 1 o 2;

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

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

r es 0, 1 o 2;

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

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

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;

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

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

X es un enlace;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

X es $-C(R_xR_x)-$;

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

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

X es $-O-$;

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

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

X es 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

X es -C(O)NR₇-;

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

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

X es -NR₇C(O)-;

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

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

X es -C(O)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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

Y es -CH₂- o -C(O)-;

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

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

Y es -CH₂-;

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

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

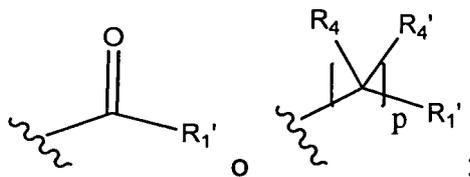
Y es -C(O)-;

- 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

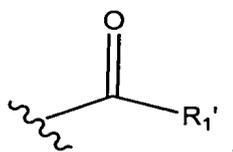
R₁ es

60



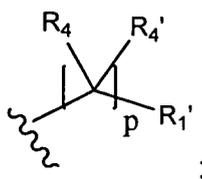
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes,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

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R₁ es



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

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R₁ es



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

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

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y arilo 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

10 R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

20 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

30 R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

40 R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo no sustituido.

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

45 R_2 se selecciona de C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; y R_5 y R_5' son ambos hidrógeno.

55 En otra realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) es un compuesto donde

50 R_2 se selecciona de C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, R_5 y R_5' son ambos hidrógeno y X es un enlace o -O-.

60 En otra realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) es un compuesto donde

55 R_2 se selecciona de C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, R_5 y R_5' son ambos hidrógeno y X es un enlace o -O-, mientras que R_1 , R_3 , R_3' , Y, m, q y r se definen como en la descripción anterior.

65 En otra realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) es un compuesto donde

60 R_2 se selecciona de C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, R_5 y R_5' son ambos hidrógeno y X es un enlace, mientras que R_1 , R_3 , R_3' , Y, m, q y r se definen como en la descripción anterior.

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

compuesto donde

R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquilo C₂₋₆ sustituido o no 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R_{3'} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquilo C₂₋₆ 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R₃ y R_{3'} pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;

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

- 35 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde

R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

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

- 45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde

R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

- 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

- 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 65 R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido, mientras que m es 1, X es un enlace, n es 0 y R₂ es 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, mientras que m es 1, X es un enlace, n es 0 y R₂ es hidrógeno,

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

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

R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;

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

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

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

35 R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

40 correspondientes.

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

45 R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

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

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

R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

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

65 y donde R_{11'''} se selecciona entre 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre 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
- 10 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde $R_{11'''}$ se selecciona entre 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
- 20 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido; y donde $R_{12'''}$ se selecciona entre 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
- 30 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 35 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre 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
- 40 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde $R_{12'''}$ se selecciona entre 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
- 50 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R_{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido; $R_{13'''}$ se selecciona entre 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
- 60 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 65 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde R_{13} se selecciona independientemente entre 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

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

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

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

R_{14} , $R_{14'}$ y $R_{14''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

20 y donde $R_{14''}$ se selecciona entre 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R_{14} , $R_{14'}$ y $R_{14''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

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

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

$R_{14''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

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

R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y -OR₇;

R_x se selecciona entre hidrógeno, halógeno 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;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y -OR₇;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

R_x se selecciona entre hidrógeno, entre halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o

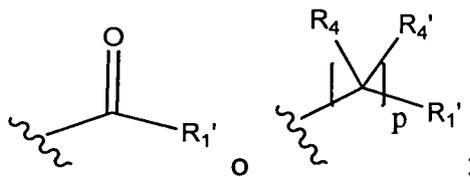
no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

5

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

10 R₁ es



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

15

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0 o 1;

20

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R_xR_x)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NR₇-, -NR₇C(O)- o -C(O)O-;

25

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30

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

35

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o

40

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

45

el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; y/o

55

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

- 5 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido, donde
- 10 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es isopropilo, isobutilo, terc-butilo o 2,2-dimetilpropilo; y/o
- 15 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 20 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 25 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- 30 el heterociclo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; y/o
- 35 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
- 40 R_3 se selecciona entre 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; donde
- 45 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; el alquilo C_{1-6} preferentemente es metilo; y/o
- 50 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 55 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 60 R_3 se selecciona entre 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; donde
- 65 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; el alquilo C_{1-6} preferentemente es metilo; y/o
- 60 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 65 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 65 R_3 y R_3' forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido; donde

- 5 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
y/o
- 10 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;
donde
- 15 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 20 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 25 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- 30 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;
como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;
donde
- 35 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 40 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 45 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- 50 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo;
y/o
- 55 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; preferentemente el heterociclilo es un heterociclilo no aromático;
y/o
- 60 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
- 65 R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;
donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o

ES 2 775 522 T3

- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 5 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido;
donde
- 10 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 15 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 20 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido;
donde
- 25 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 30 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- 35 R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido;
donde
- 40 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 45 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- R_{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido;
donde
- 50 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 55 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 60 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alqueno C_{2-6} no sustituido;
- 65 y donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alqueno C_{2-6}

no sustituido y -Boc;
donde

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

10 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o

15 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o

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

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

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

30 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o

40 R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

45 R_{13''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;
donde

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

55 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o

60 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o

65 R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

y donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;
donde

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

75 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o

80 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o

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

5 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, 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;

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;

20 R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₇;

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

30 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

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

50 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

55 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₁ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo o isopropilo;

70 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

75 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

85 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano,

morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

- 5 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; 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
- 10 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_2 según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

- 15 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es isopropilo, isobutilo, terc-butilo o 2,2-dimetilpropilo;

y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

- 20 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

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

y/o

- 25 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano,
- 30 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

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

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

- 45 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; el alquilo C_{1-6} preferentemente es metilo;

y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

- 50 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 55 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_3 según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

- 60 y/o

el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

correspondientes.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₃ y R_{3'} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₄ y R_{4'} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

20 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

25

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₅ y R_{5'} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

35 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

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

y/o

40 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina,

45 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₅ y R_{5'} que forman con el átomo de C conector un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido, según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

60 el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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 entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina,

65 quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina,

benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; el heterociclilo es preferentemente un heterociclilo no aromático,
y/o

- 5 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₆ y R_{6'} según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

- 20 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 25 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₇ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

- 30 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₈ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

- 45 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₉ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

- 55 y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

- 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R₁₀ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

- 65 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-

- metilpropilo;
y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 5 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde 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 entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 15 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 20 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en $R_{11''}$ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 25 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 30 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 40 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en $R_{12''}$ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 50 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 55 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 60 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_{13} y $R_{13''}$ según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 65

- y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_{14} , $R_{14'}$ y $R_{14''}$ según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 15 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo;
- 20 y/o
el heterociclilo es un sistema anular 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 anular 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
- 25 en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;
- 30 y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en $R_{14''}$ según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 40 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_x según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 50 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 55 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_x según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
y/o
- 60 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R_x según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

5 y/o

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

10

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

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente n es 0 o 1;

15

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

20

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

m es 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente m es 1 o 2;

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

25

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

p es 0 o 1; preferentemente p es 0;

30

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

35

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

q es 0, 1 o 2; preferentemente q es 0 o 1;

40

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

45

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

r es 0, 1 o 2; preferentemente r es 0 o 2;

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

50

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

X es un enlace, -C(R_xR_x)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NR₇-, -NR₇C(O)- o -C(O)O-; preferentemente, X es un enlace o -O-;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60

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

Y es -CH₂- o -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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

65

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

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ or $-C(O)O-$; preferentemente X es un enlace y/o

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

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente n es 0 o 1; y/o

p es 0 o 1; preferentemente p es 0; y/o

q es 0, 1 o 2; preferentemente q es 0 o 1; y/o

r es 0, 1 o 2; preferentemente r es 0 o 2;

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

15 En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$; preferentemente, X es $-O-$; y/o

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

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; preferentemente n es 0; y/o

20 p es 0 o 1; preferentemente, p es 0; y/o

q es 0, 1 o 2; preferentemente q es 0 o 1; y/o

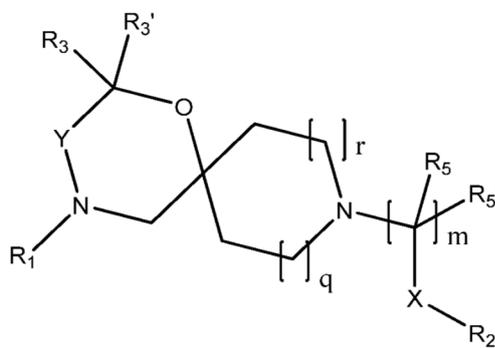
r es 0, 1 o 2; preferentemente r es 0 o 2;

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

25 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

30

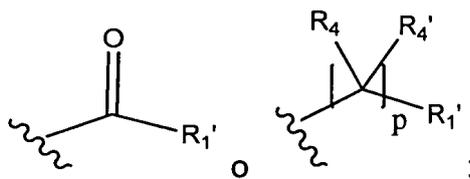


(I')

donde

R₁ es

35



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

40 p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;

5 donde R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y $-OR_7$;

10 R_x se selecciona entre hidrógeno, entre halógeno, 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;

10 R_7 se selecciona entre 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;

15 Y es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

15 R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

25 R_3 se selecciona entre 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_3 se selecciona entre 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 como alternativa, R_3 y R_3 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y R_4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$;

35 donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

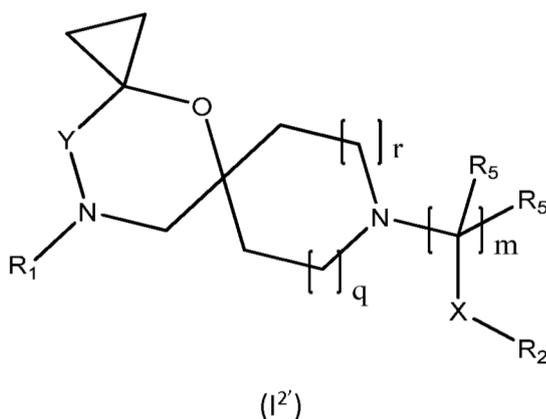
R_5 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

40 donde R_8 se selecciona entre 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 como alternativa, R_5 y R_5 considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

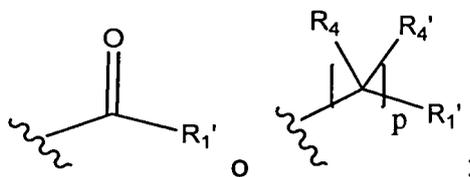
En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I²),



donde

R₁ es

5



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

10 p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

15 r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R_xR_x)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NR₇-, -NR₇C(O)- o -C(O)O-;

donde R_x se selecciona entre halógeno, o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₇;

20

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

25 R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

30 R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

35 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R₄ y R₄' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;
donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

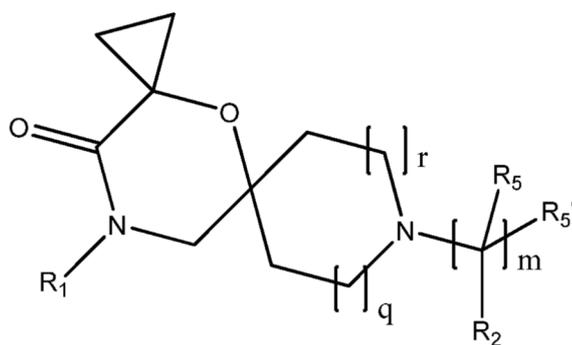
R₅ y R₅' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo

sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-\text{CHOR}_8$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$; donde R_8 se selecciona entre 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;

5 como alternativa, R_5 y R_5' considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

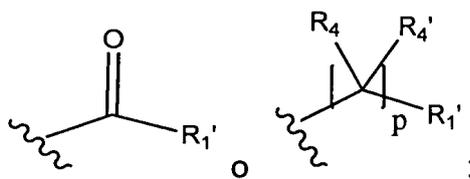
15 En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I³),



(I³),

donde

20 R_1 es



25 m es 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

30 r es 0, 1 o 2;

R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

35 R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-\text{CHOR}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

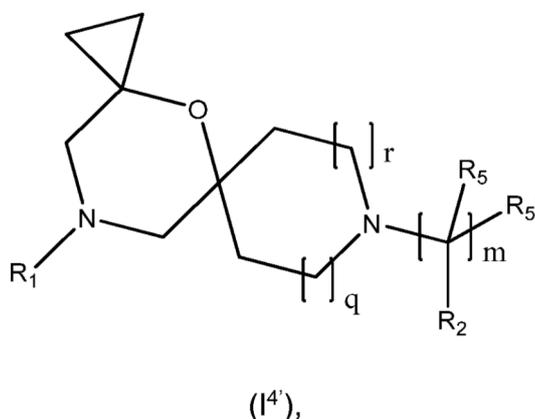
R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

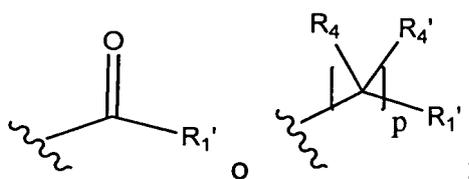
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o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

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



donde

R₁ es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆

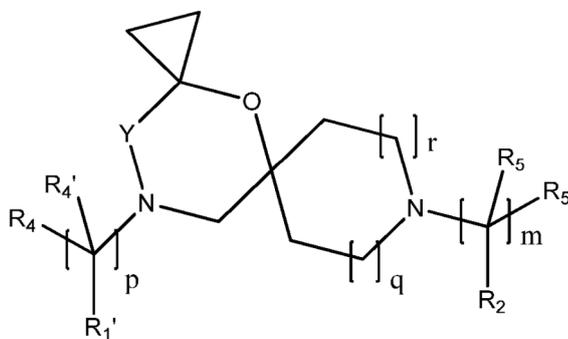
sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;
 donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquínilo C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

5 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;
 donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

10 como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I^{5'}),



(I^{5'}),

donde

25 m es 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

30 r es 0, 1 o 2;

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

35 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

40 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;
 donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquínilo C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

45 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;
 donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquénilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquínilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

50

como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En una realización preferida adicional del compuesto de Fórmula (I⁵) se aplica la siguiente condición:

- q no es 1 cuando r es 1.

En una realización preferida

15 R₁ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, bencilo, benzoilo y fenilo, preferentemente, un grupo no sustituido seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, bencilo, benzoilo y fenilo.

En una realización preferida

20 R_{1'} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo y fenilo, preferentemente, un grupo no sustituido seleccionado de metilo, etilo, isopropilo y fenilo.

En una realización preferida

25 R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo; más preferentemente un grupo no sustituido seleccionado entre isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo y fenilo.

En una realización preferida

30 R₃ es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente hidrógeno o metilo no sustituido.

En una realización preferida

35 R_{3'} es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente hidrógeno o metilo no sustituido.

En una realización preferida

40 R₃ es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido, mientras que R_{3'} es hidrógeno o sustituido o no sustituido metilo, preferentemente metilo no sustituido.

En una realización preferida

45 R₃ es hidrógeno, mientras que R_{3'} es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.

En una realización preferida

50 R₃ es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido, mientras que R_{3'} es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.

En una realización preferida

55 R₃ es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido, mientras que R_{3'} es hidrógeno.

En una realización preferida

60 R₃ y R_{3'} considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo sustituido o no sustituido: preferentemente ciclopropilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; más preferentemente ciclopropilo no sustituido.

En una realización preferida

65 R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida

70 R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida

75 R₆ y R_{6'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida

80 X es un enlace.

En una realización preferida,

X -O-.

En una realización preferida,

85 X -O-, mientras que m es 2.

En una realización preferida
Y es -CH₂- o -C(O)-.

5 En otra realización preferida
n es 0.

En otra realización preferida
n es 1.

10 En otra realización preferida
m es 1 o 2.

15 En otra realización preferida
m es 1.

En otra realización preferida
m es 2.

20 En otra realización preferida
p es 0 o 1.

En otra realización preferida
p es 0.

25 En otra realización preferida
q es 0 o 1.

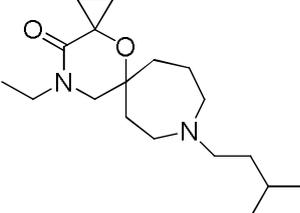
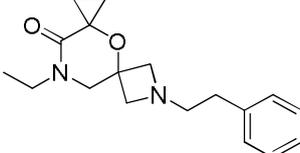
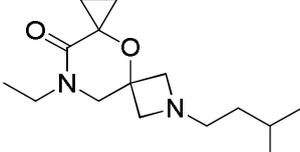
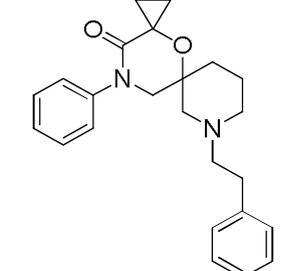
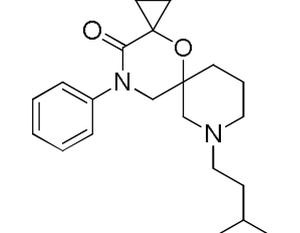
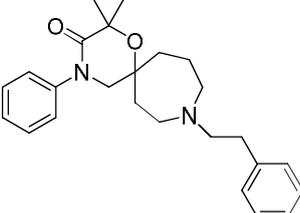
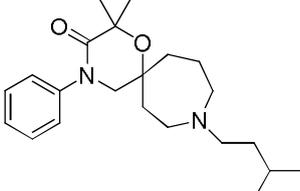
30 En otra realización preferida
r es 0 o 2.

En una realización particular
el halógeno es flúor o cloro.

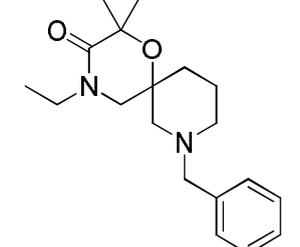
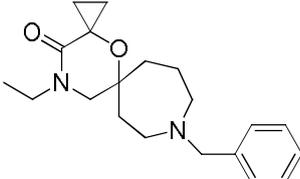
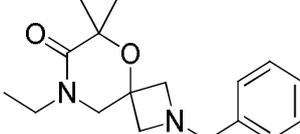
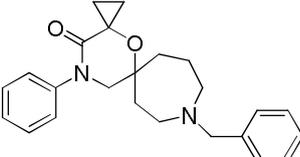
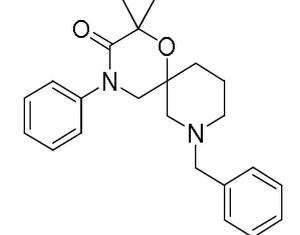
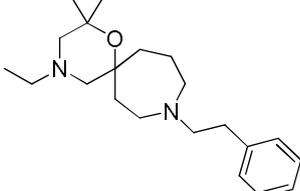
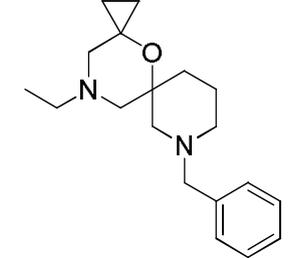
35 En una realización adicional preferida, los compuestos de Fórmula general (I) se seleccionan entre

| EJ. | Estructura | Denominación química |
|-----|------------|---|
| 1 | | 12-Etil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona |
| 2 | | 12-etil-7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona |
| 3 | | 13-etil-8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |

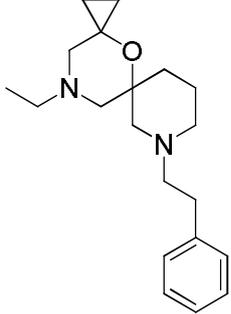
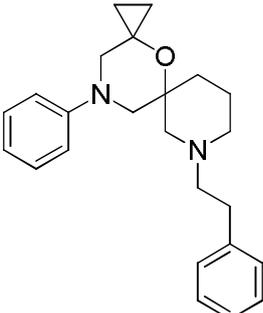
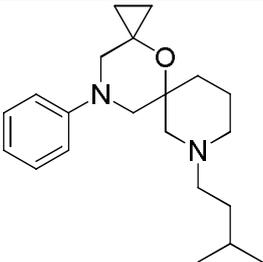
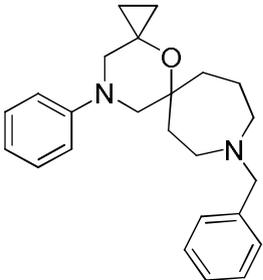
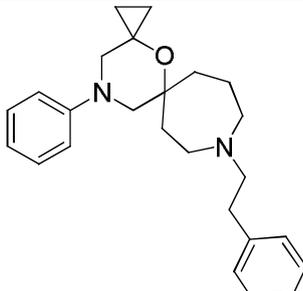
(continuación)

| EJ. | Estructura | Denominación química |
|-----|---|--|
| 4 |  | 13-etil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispero[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 5 |  | 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadispero[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 6 |  | 10-etil-7-isopentil-4-oxa-7,10-diazadispero[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 7 |  | 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispero[2.1.5.3]tridecan-13-ona |
| 8 |  | 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispero[2.1.5.3]tridecan-13-ona |
| 9 |  | 8-fenil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadispero[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 10 |  | 8-isopentil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadispero[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |

(continuación)

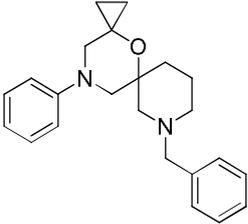
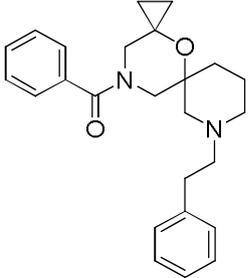
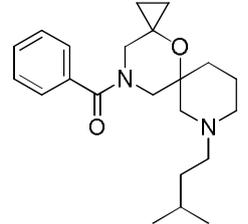
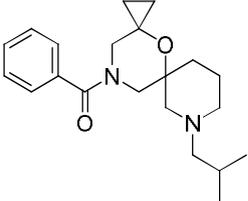
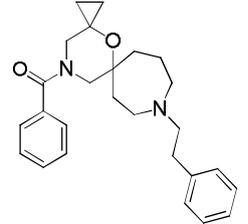
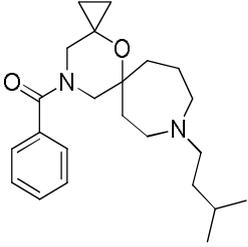
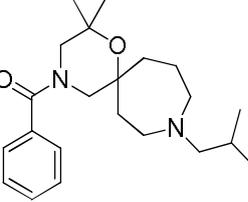
| | | |
|----|---|--|
| 11 |  | 7-Bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadispirono[2.1.5.3]tridecano-13-ona |
| 12 |  | 8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispirono[2.1.6.3]tetradecano-14-ona |
| 13 |  | 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadispirono[2.1.3.3]undecano-11-ona |
| 14 |  | 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadispirono[2.1.6.3]tetradecano-14-ona |
| 15 |  | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispirono[2.1.5.3]tridecano-13-ona |
| 16 |  | 13-Etil-8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispirono[2.1.6.3]tetradecano |
| 17 |  | 7-bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadispirono[2.1.5.3]tridecano |

(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 18 |  | 13-etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano |
| 19 |  | 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano |
| 20 |  | 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano |
| 21 |  | 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano |
| 22 |  | 8-fenil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano |

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

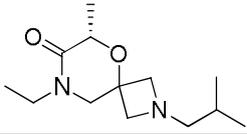
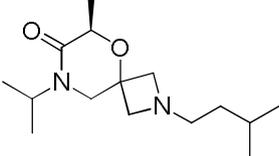
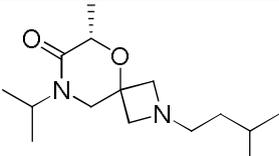
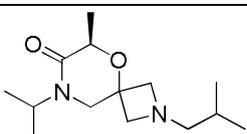
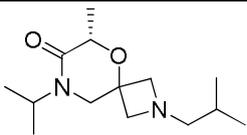
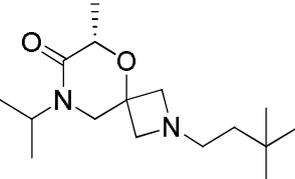
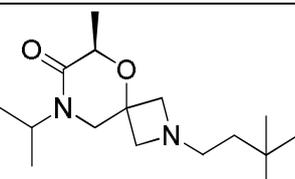
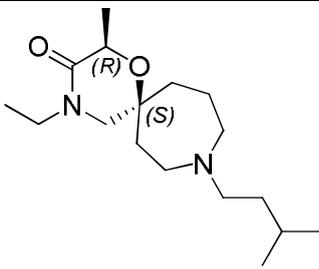
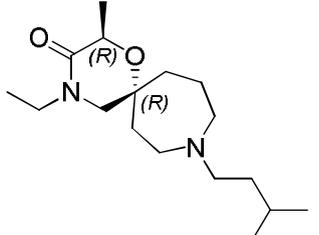
En una realización preferida adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) se seleccionan de

| | | |
|----|---|---|
| 23 |  | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano |
| 24 |  | (7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 25 |  | (7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 26 |  | (7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 27 |  | (8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 28 |  | (8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 29 |  | (8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |

(continuación)

| | | |
|----|--|--|
| 30 | | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 31 | | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 32 | | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 33 | | 10-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 34 | | (2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 35 | | 10-etil-7-(2-isoproxietil)-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 36 | | (R)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 37 | | (S)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 38 | | (R)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |

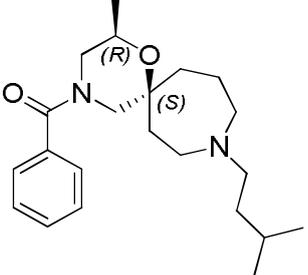
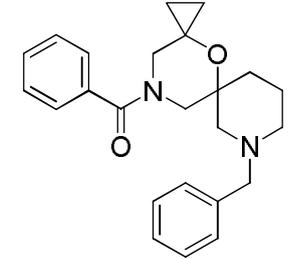
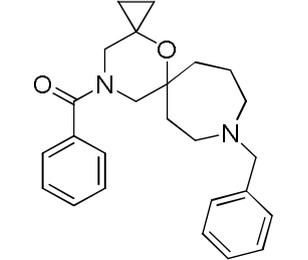
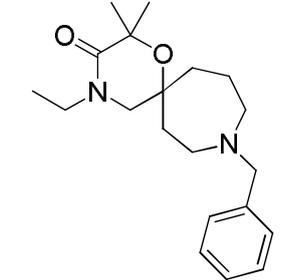
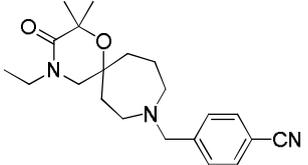
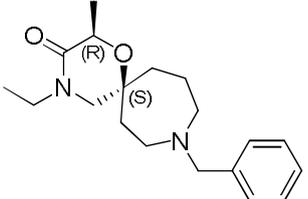
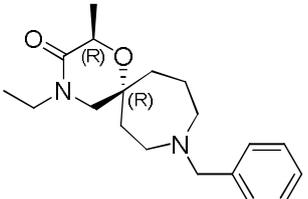
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 39 |  | (<i>S</i>)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 40 |  | (<i>R</i>)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 41 |  | (<i>S</i>)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 42 |  | (<i>R</i>)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 43 |  | (<i>S</i>)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 44 |  | (<i>S</i>)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 45 |  | (<i>R</i>)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 46 |  | (<i>2R,6S</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 47 |  | (<i>2R,6R</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |

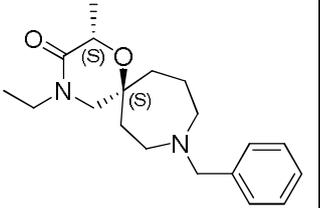
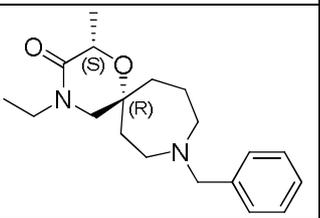
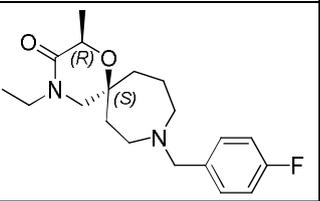
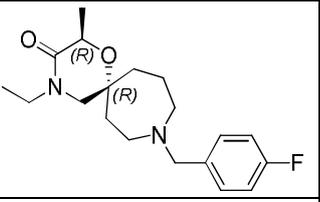
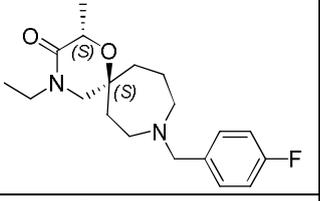
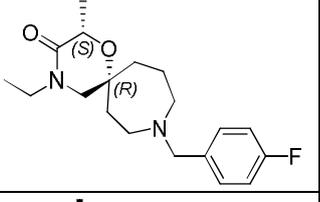
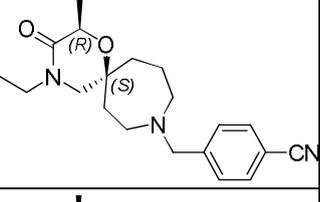
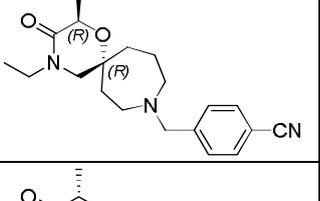
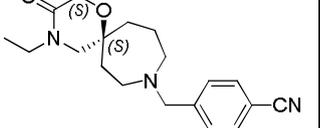
(continuación)

| | | |
|----|--|--|
| 48 | | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 49 | | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 50 | | (9-(2-isopropoxietil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 51 | | ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 52 | | ((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 53 | | ((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |

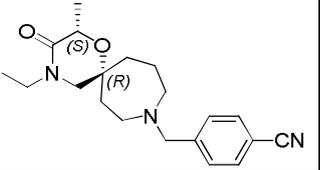
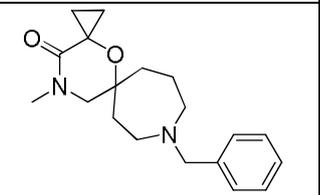
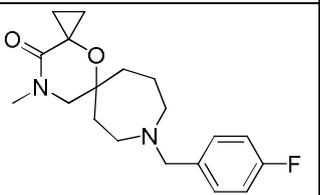
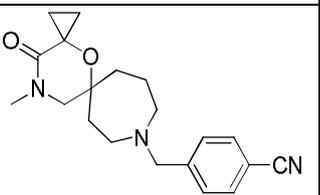
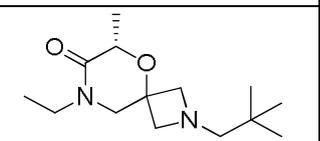
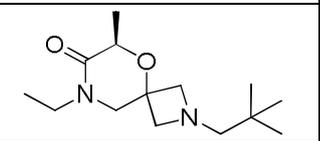
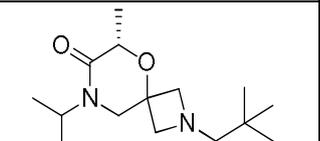
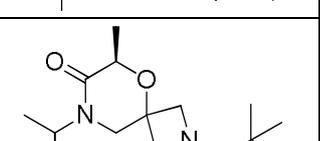
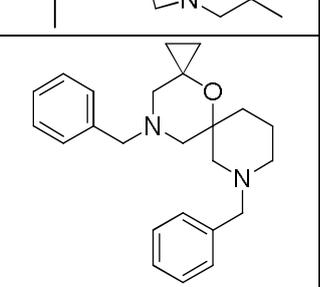
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 54 |  | ((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 55 |  | (7-bencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 56 |  | (8-bencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 57 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 58 |  | 4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 59 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 60 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |

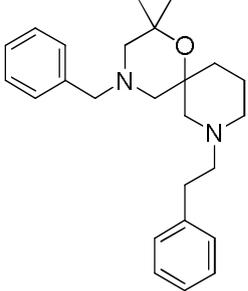
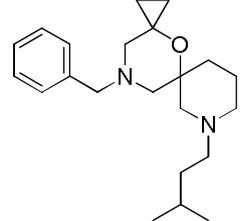
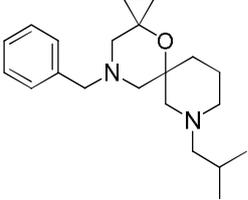
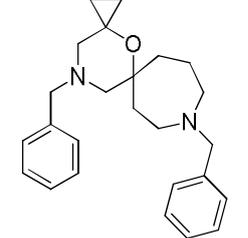
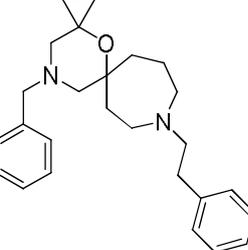
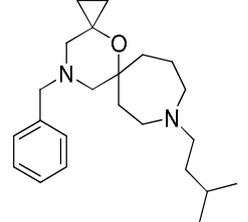
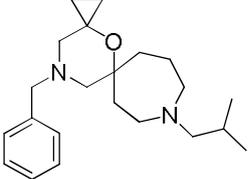
(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 61 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 62 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 63 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 64 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 65 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 66 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 67 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 68 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 69 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |

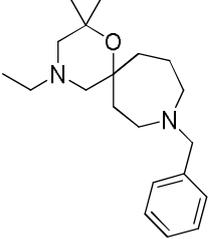
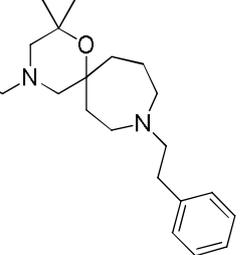
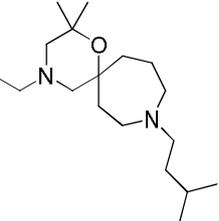
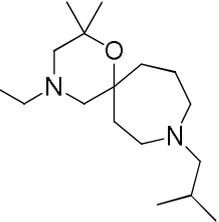
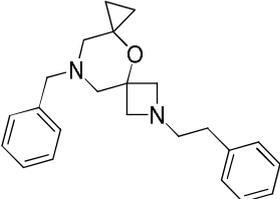
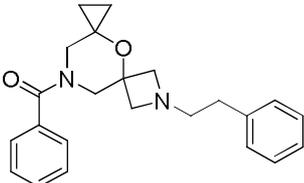
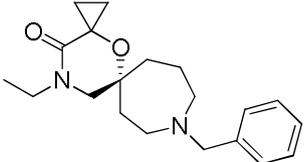
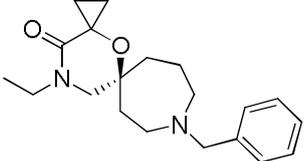
(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 70 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzotrilo |
| 71 |  | 8-bencil-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 72 |  | 8-(4-fluorobencil)-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 73 |  | 4-(((13-metil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-8-il)metil)benzotrilo |
| 74 |  | (S)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 75 |  | (R)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 76 |  | (S)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 77 |  | (R)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 78 |  | 7,12-dibencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |

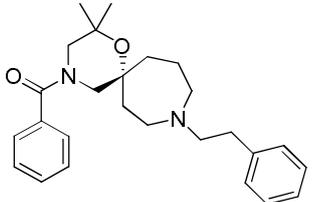
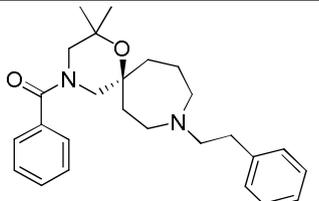
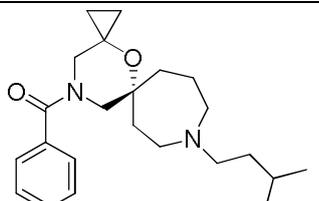
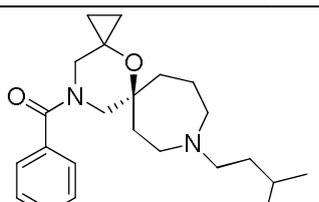
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 79 |  | 12-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 80 |  | 12-bencil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 81 |  | 12-bencil-7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 82 |  | 8,13-dibencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 83 |  | 13-bencil-8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 84 |  | 13-bencil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 85 |  | 13-bencil-8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |

(continuación)

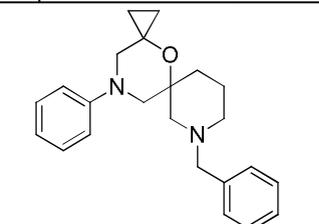
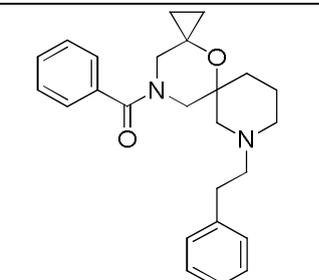
| | | |
|----|---|--|
| 86 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 87 |  | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 88 |  | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 89 |  | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 90 |  | 10-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecano |
| 91 |  | (7-Fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-10-il)(fenil)metanona |
| 92 |  | <i>(R)</i> -8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 93 |  | <i>(S)</i> -8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |

(continuación)

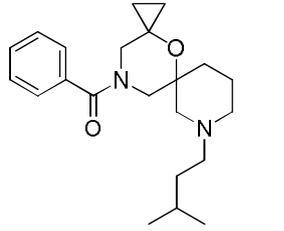
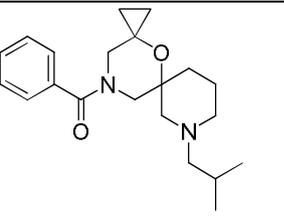
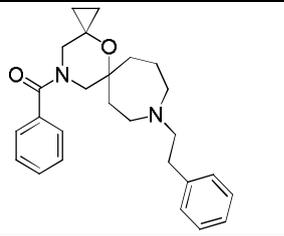
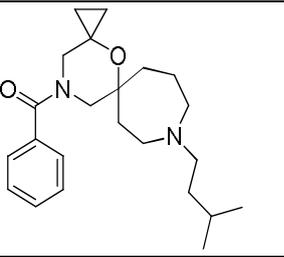
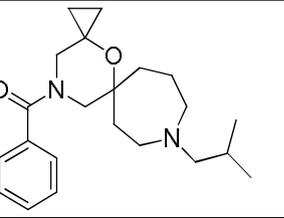
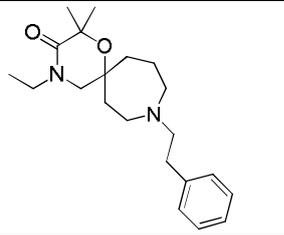
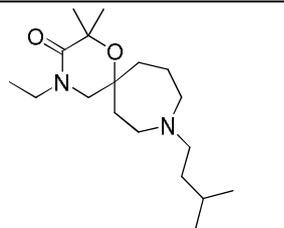
| | | |
|----|--|--|
| 94 |  | (<i>R</i>)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 95 |  | (<i>S</i>)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 96 |  | (<i>R</i>)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 97 |  | (<i>S</i>)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |

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

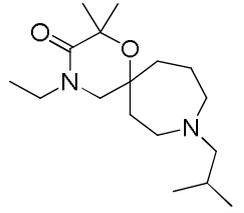
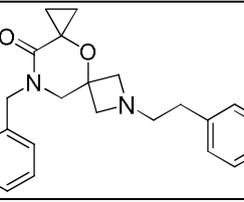
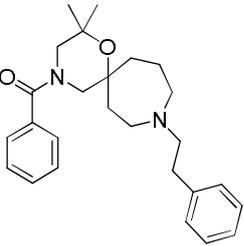
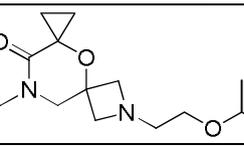
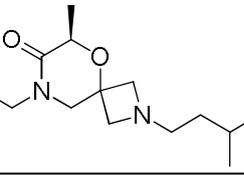
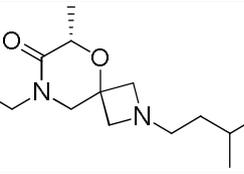
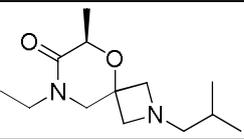
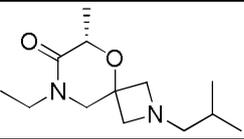
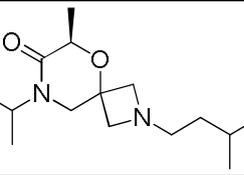
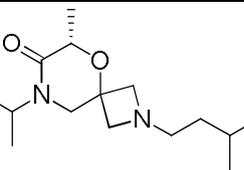
En una realización preferida adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) se seleccionan de

| | | |
|----|---|---|
| 23 |  | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano |
| 24 |  | (7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |

(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 25 |  | (7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 26 |  | (7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 27 |  | (8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 28 |  | (8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 29 |  | (8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 30 |  | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 31 |  | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |

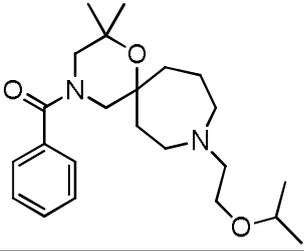
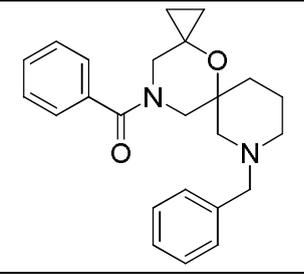
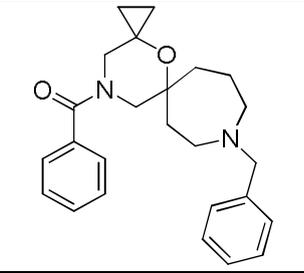
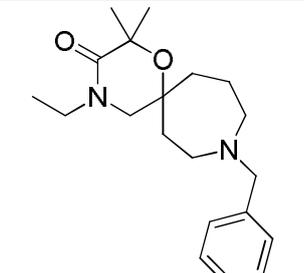
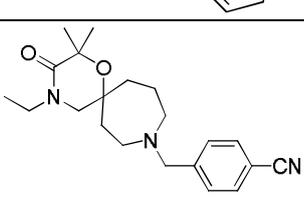
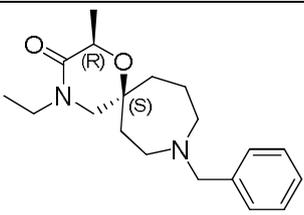
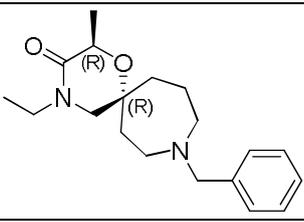
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 32 |  | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 33 |  | 10-bencil-7-fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 34 |  | (2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 35 |  | 10-etil-7-(2-isoproxietil)-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 36 |  | (R)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 37 |  | (S)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 38 |  | (R)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 39 |  | (S)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 40 |  | (R)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 41 |  | (S)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |

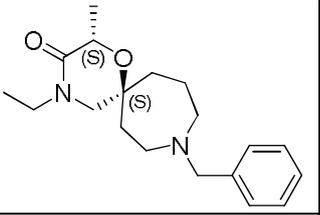
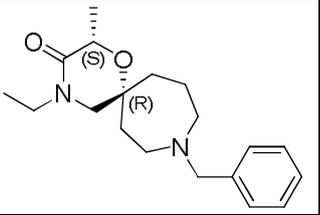
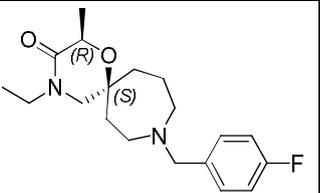
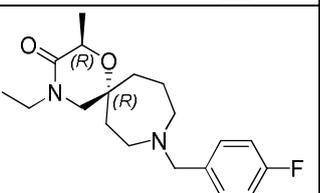
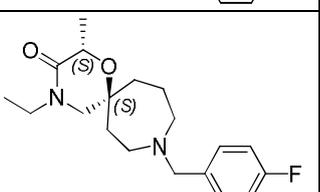
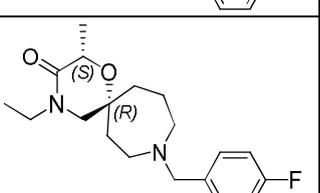
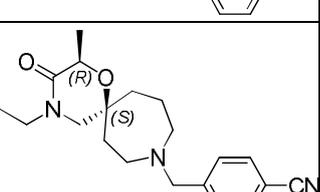
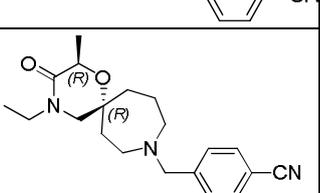
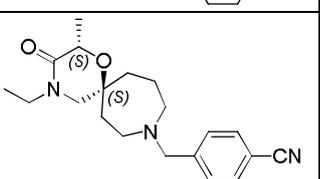
(continuación)

| | | |
|----|--|---|
| 42 | | (R)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 43 | | (S)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 44 | | (S)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 45 | | (R)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 46 | | (2R,6S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 47 | | (2R,6R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 48 | | (2S,6S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 49 | | (2S,6R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |

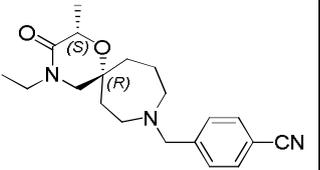
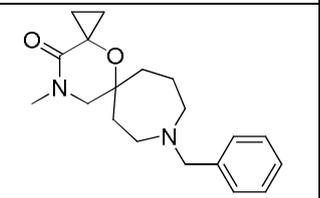
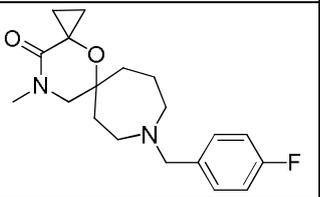
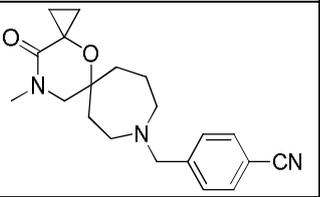
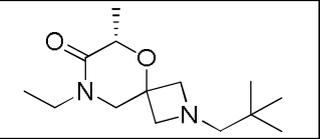
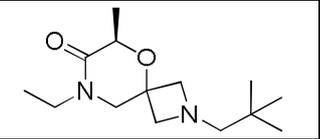
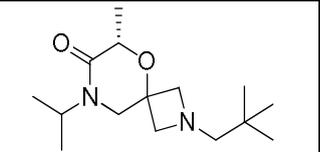
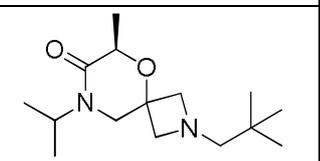
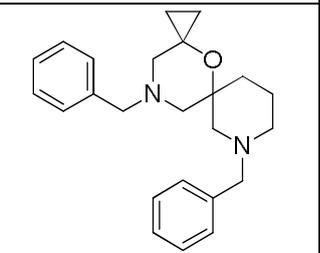
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 50 |  | (9-(2-isopropoxyetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 55 |  | (7-bencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 56 |  | (8-bencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 57 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 58 |  | 4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 59 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 60 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |

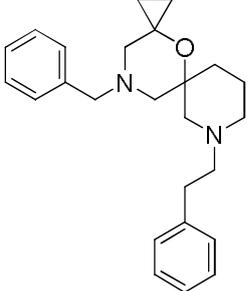
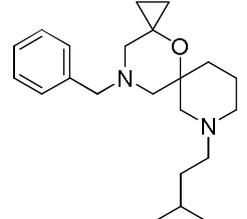
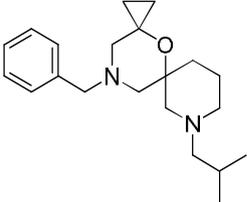
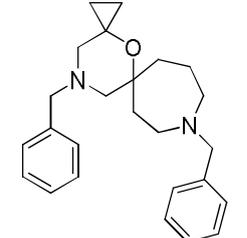
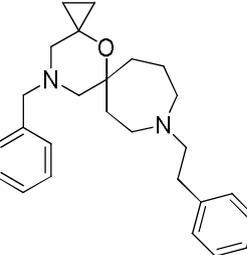
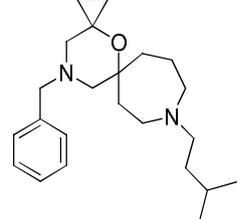
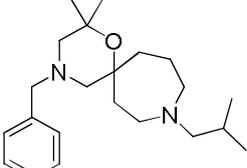
(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 61 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 62 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 63 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 64 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 65 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 66 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 67 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 68 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 69 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |

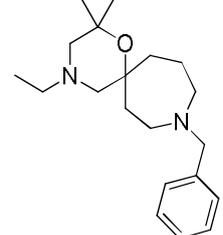
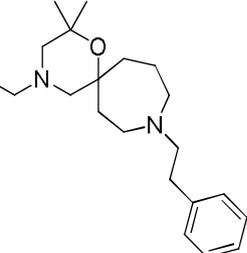
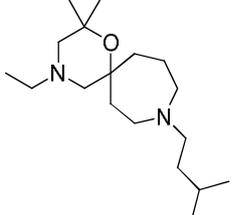
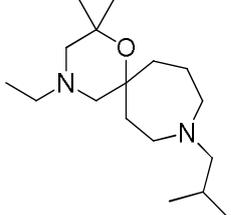
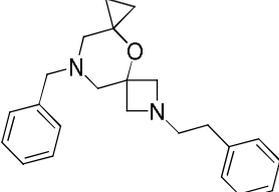
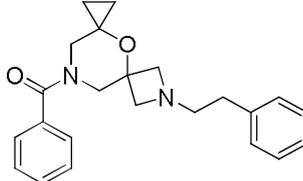
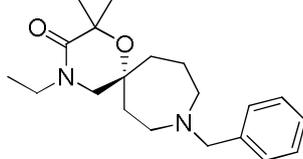
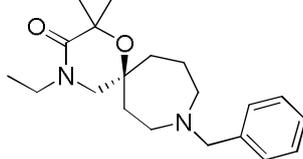
(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 70 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzotrilo |
| 71 |  | 8-bencil-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 72 |  | 8-(4-fluorobencil)-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 73 |  | 4-(((13-metil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-8-il)metil)benzotrilo |
| 74 |  | (S)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 75 |  | (R)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 76 |  | (S)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 77 |  | (R)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 78 |  | 7,12-dibencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |

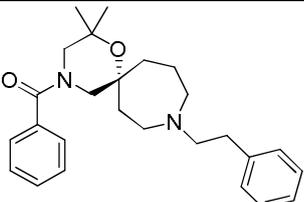
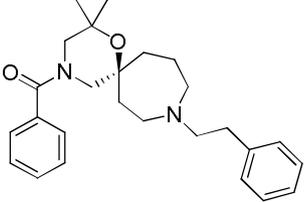
(continuación)

| | | |
|----|---|--|
| 79 |  | 12-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 80 |  | 12-bencil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 81 |  | 12-bencil-7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 82 |  | 8,13-dibencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 83 |  | 13-bencil-8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 84 |  | 13-bencil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 85 |  | 13-bencil-8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |

(continuación)

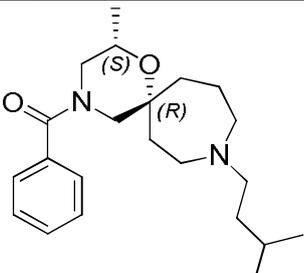
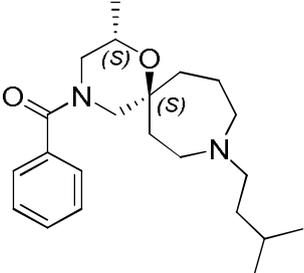
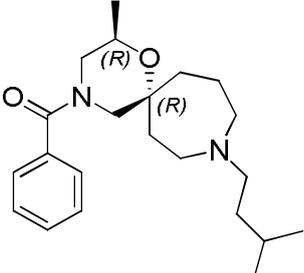
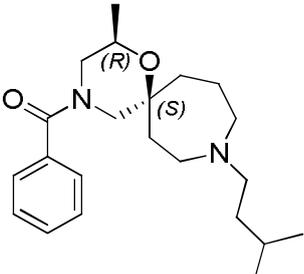
| | | |
|----|---|--|
| 86 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 87 |  | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 88 |  | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 89 |  | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 90 |  | 10-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecano |
| 91 |  | (7-Fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-10-il)(fenil)metanona |
| 92 |  | <i>(R)</i> -8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 93 |  | <i>(S)</i> -8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |

(continuación)

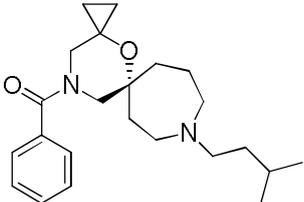
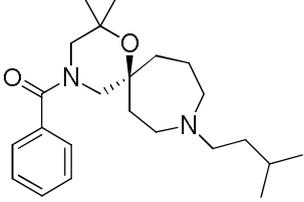
| | | |
|----|---|--|
| 94 |  | (R)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 95 |  | (S)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |

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

En una realización preferida adicional, los compuestos de la Fórmula general (I) se seleccionan de

| | | |
|----|---|--|
| 51 |  | ((2S,6R)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 52 |  | ((2S,6S)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 53 |  | ((2R,6R)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 54 |  | ((2R,6S)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |

(continuación)

| | | |
|----|---|---|
| 96 |  | (R)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 97 |  | (S)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

además, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_1 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



o =O;
donde el alquilo, alqueniilo o alquinilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{11}R_{11''}$;

donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

y donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{12}$, $-OR_{12}$, $-NO_2$, $-NR_{12}R_{12''}$, $NR_{12}C(O)R_{12'}$, $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$, $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $C(CH_3)_2OR_{12}$;

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



o =O;

donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{12}R_{12}''$;

donde R_{12} , R_{12}' y R_{12}'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

5 y donde R_{12}''' se selecciona entre 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización de la invención del compuesto de Fórmula general (I),

el alquilo, alqueno o alquino, distinto de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{13}R_{13}''$;

15 donde R_{13} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

R_{13}''' se selecciona entre 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización de la invención del compuesto de Fórmula general (I),

25 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, distinto de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{14}$, $-OR_{14}$, $-NO_2$, $-NR_{14}R_{14}''$, $NR_{14}C(O)R_{14}'$, $-NR_{14}S(O)_2R_{14}'$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}'$, $-NR_{14}C(O)NR_{14}'R_{14}''$, $-SR_{14}$, $-S(O)R_{14}$, $S(O)_2R_{14}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14}'$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}'R_{14}''$ y $C(CH_3)_2OR_{14}$;

30 además, donde el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distinto de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



o =O;

35 donde R_{14} , R_{14}' y R_{14}'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

y donde R_{14}''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

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

45 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) 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 sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}'$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}'R_{11}''$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) 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



60 o =O;

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

5 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{11}R_{11''}$;

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

15 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) 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 sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{12}$, $-OR_{12}$, $-NO_2$, $-NR_{12}R_{12''}$, $NR_{12}C(O)R_{12'}$, $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$, $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$, $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{12''}$, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, $-S(O)_2R_{12}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12}R_{12''}$ y $C(CH_3)_2OR_{12}$;

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

25 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



30 o =O;

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

40 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{12}R_{12''}$;

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

50 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con los alquilos distintos de los definidos en R_1 o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo, distinto de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{13}R_{13''}$;

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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, distinto de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{14}$, $-OR_{14}$, $-NO_2$, $-NR_{14}R_{14''}$, $NR_{14}C(O)R_{14'}$, $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$, $-NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14''}$, $-SR_{14}$, $-S(O)R_{14}$, $S(O)_2R_{14}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}R_{14''}$ y $C(CH_3)_2OR_{14}$;

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

diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distinto de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



- 10
o =O;
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15

- En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo, preferentemente flúor o cloro;
- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 25 En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), el haloalquilo es $-CF_3$;
- 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 30

- En otra realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), el haloalcoxi es $-OCF_3$;
- 35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 40 Debido a que esta invención tiene por objetivo 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 con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

- 45 En lo sucesivo, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta frase se debe sobreentender como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la Fórmula general (I), (I^1) , (I^2) , (I^3) , (I^4) , (I^5) , (I^{2a}) , (I^{3a}) , (I^{4a}) , (I^{5a}) , (I^{2b}) , (I^{3b}) , (I^{4b}) , (I^{5b}) , (I^{2c}) , (I^{3c}) , (I^{4c}) , (I^{5c}) o (I^6) .

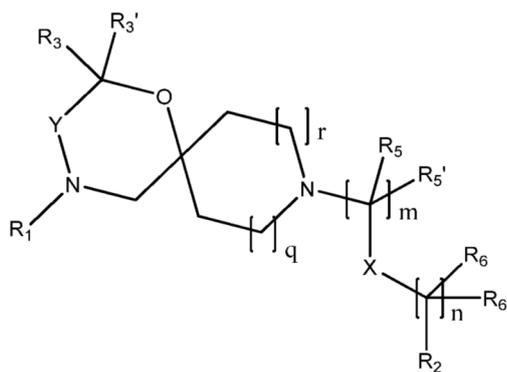
- 50 Los compuestos de la invención representados por la Fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (p. ej., Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes y sus mezclas quedan contemplados por el alcance de la presente invención.

- 55 En aras de la claridad, la expresión "un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_3 , R_5 , R_5 , R_6 , R_6 , X, Y, m, n y q son como se define en la descripción, en la descripción detallada" (al igual que la expresión "un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11" que se encuentra en las reivindicaciones) se refiere a "un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)", donde las definiciones de los respectivos sustituyentes R_1 , etc. (también de las reivindicaciones citadas) se aplican. Además, esto también significa, sin embargo (especialmente en lo que respecta a las reivindicaciones) que también uno o más rechazos definidos en la descripción (o que se utilizan en cualquiera de las reivindicaciones citadas como por ejemplo la reivindicación 1) serían aplicables para definir el compuesto respectivo. Por lo tanto, un rechazo hallado en, por ejemplo, la reivindicación 1 sería también usado para definir el compuesto "de la Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11".
- 60

En general, los procesos se describen más adelante en la parte experimental. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales.

5 Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

Un aspecto preferido de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



(I)

10

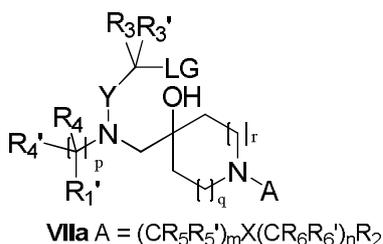
y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , m , n , q , r , X e Y son como se han definido en la descripción, siguiendo los esquemas 1-4.

15 En todos los procesos y usos que se describen más adelante, los valores de R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , m , n , p , q , r , X e Y son como los que se han definido en la descripción (a menos que se indique lo contrario), LG representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la condición de que, cuando $Y = CO$, podrá ser solamente cloro o bromo, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo, bencilo o benzhidrilo).

20

Una realización preferida de la invención es un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde R_1 es $-(CR_4R_4')_pR_1'$ (compuestos de fórmula Ia), dicho proceso comprende:

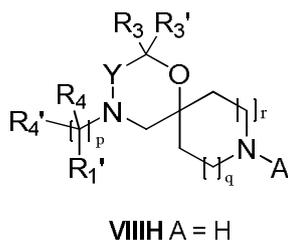
25 a) una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VIIa



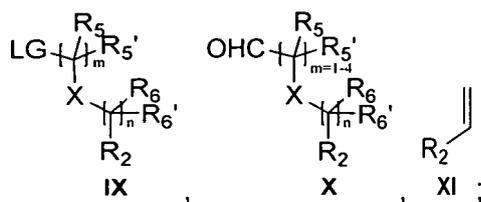
o

30

b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH

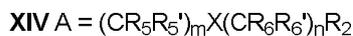
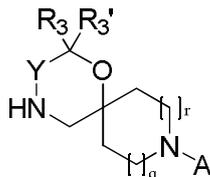


con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

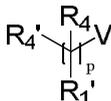


o
c1) cuando Y es CH₂, mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV

5



con un compuesto de fórmula XV



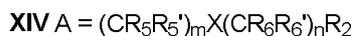
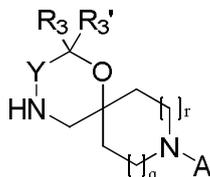
XV

10

donde el compuesto de Fórmula XV es un agente alquilante y V es un grupo saliente, o de manera alternativa, por la reacción de aminación reductora de un compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula XV, donde el compuesto de la fórmula XV es un aldehído y V es un grupo C(O)H;

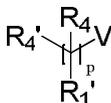
15

o
c2) cuando Y es C(O), mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



con un compuesto de fórmula XV

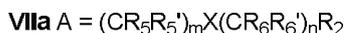
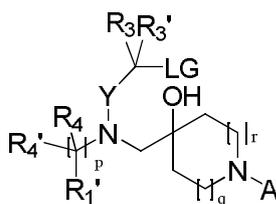
20



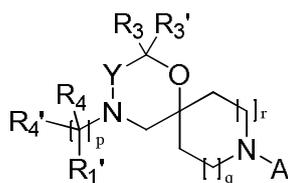
XV

siendo el compuesto de la fórmula XV un agente alquilante, y V es un grupo saliente.

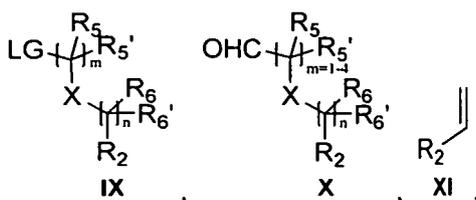
25 En otra realización de la invención, trata sobre un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'} (compuestos de fórmula Ia), dicho proceso comprende una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VIIa



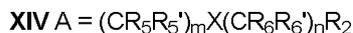
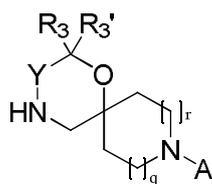
5 En otra realización de la invención, trata sobre un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde R₁ es -(CR₄R₄')_pR₁' (compuestos de fórmula Ia), dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH



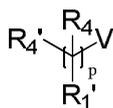
10 con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



15 En otra realización de la invención, trata sobre un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde R₁ es -(CR₄R₄')_pR₁' e Y es CH₂, (compuestos de fórmula Ia), dicho proceso comprende la alquilación de un compuesto de fórmula XIV

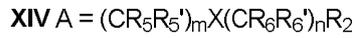
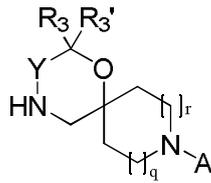


20 con un compuesto de fórmula XV



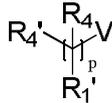
25 siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente o, como alternativa, por la reacción de aminación reductora de un compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula XV, donde el compuesto de la fórmula XV es un aldehído y V es un grupo C(O)H.

En otra realización de la invención, trata sobre un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I), donde R₁ es -(CR₄R₄')_pR₁' e Y es C(O), mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



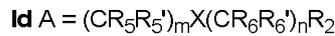
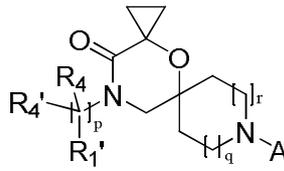
con un compuesto de fórmula XV

5



siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente.

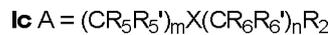
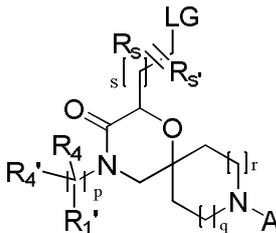
- 10 En otra realización preferida de la invención, se trata de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO, y R₃ y R_{3'} considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),



15

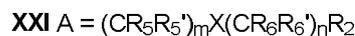
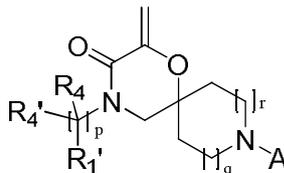
dicho proceso comprende

- a) el tratamiento con una base fuerte de un compuesto de fórmula Ic donde R_s=R_{s'}=H y s=1



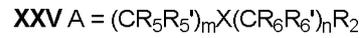
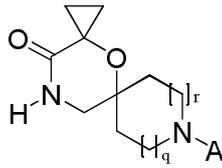
20

- o
b) una reacción de ciclopropanación de un compuesto de fórmula XXI

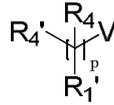


25

- o
c) la alquilación de un compuesto de fórmula XXV



con un compuesto de fórmula XV

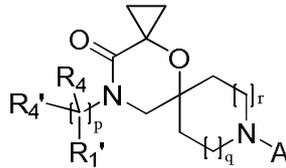


XV

siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente;

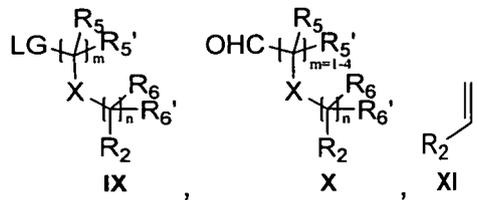
o

d) la reacción de un compuesto de fórmula XIXH

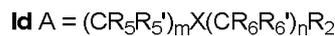
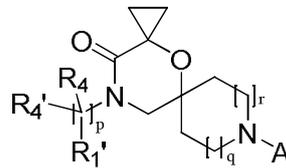


XIXH A = H

con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

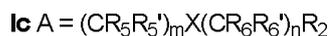
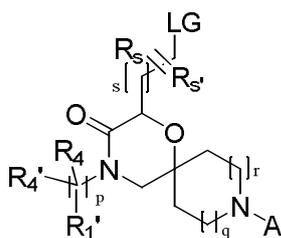


En otra realización preferida de la invención, se trata de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R₄')_pR₁', Y representa CO, y R₃ y R₃' considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),

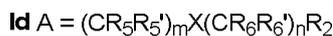
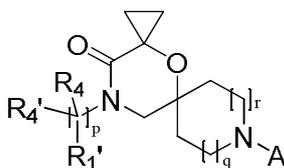


dicho proceso comprende

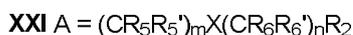
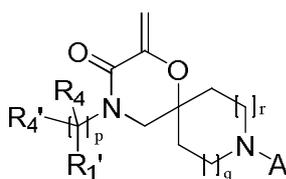
a) el tratamiento con una base fuerte de un compuesto de fórmula Ic donde R_s=R_s'=H y s=1



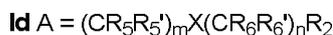
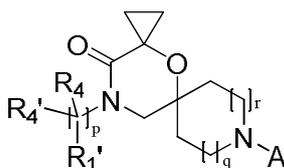
5 En otra realización preferida de la invención, se trata de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO, y R₃ y R_{3'} considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),



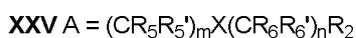
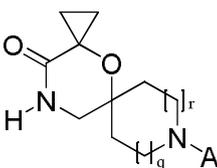
10 dicho proceso comprende una reacción de ciclopropanación de un compuesto de fórmula XXI



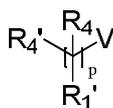
15 En otra realización preferida de la invención, se trata de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO, y R₃ y R_{3'} considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),



20 dicho proceso comprende la alquilación de un compuesto de fórmula XXV



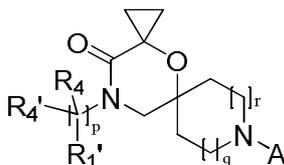
con un compuesto de fórmula XV



XV

siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente.

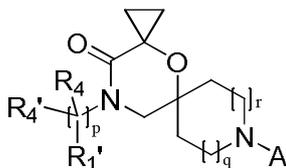
- 5 En otra realización preferida de la invención, se trata de un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO, y R₃ y R_{3'} considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),



Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

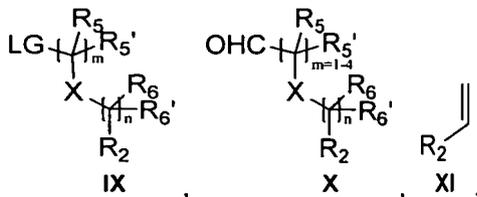
10

- a) dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula XIXH

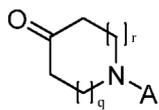


XIXH A = H

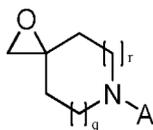
- 15 con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



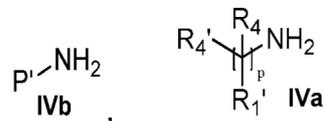
- 20 En otra realización particular, un compuesto de Fórmula II, IIP, III, IIIP, IVa, IVb, Vb, VbP, XII, XIIP, Va, VaP, VI, VIIb, VIIbP, XIII, XIIIP, VIIa, VIIaP, XVI, XVIP, XVIIH, XIV, XIVP, XIVH, Ia, VIIIIP, VIIIH, XV, IX, X, XI, Ie, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, Ib, XVIIP, XVIIH, Ic, XVIIIP, Id, XIXP, XIXH, XXIII, XXIIIP, XXIIH, XXV, XXVP, XXVH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, If, XXVIP, XXVIH, XXVIIa, Ig, XXVIIIP, XXVIIH, XXVIIb, Ih, XXIXP, XXIIXH, XXVIIc, Ib, XVIIP, XVIIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIP, XXXIV, XXXIVP, XXXIVH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIH, XXXV, Ij, XXXVIP, XXXVIH, Ih, XXIXP, XXIIXH, li, XXXP o XXXH,
- 25



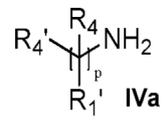
II A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
II P A = P



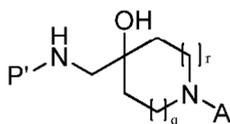
III A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
III P A = P



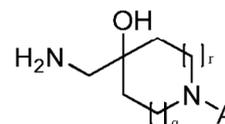
IVb P' - NH₂



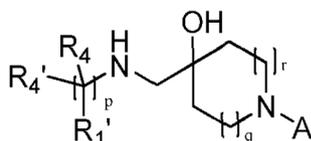
IVa R₄' R₁'



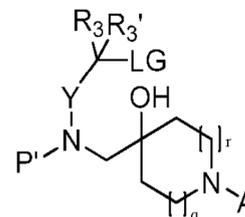
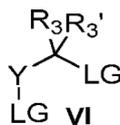
Vb A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
Vb P A = P



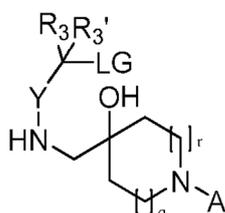
XII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XII P A = P



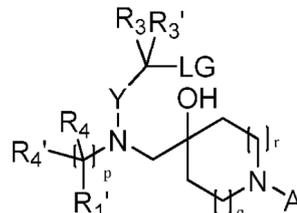
Va A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
Va P A = P



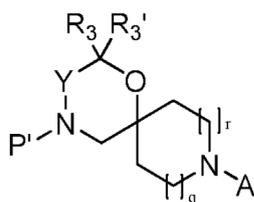
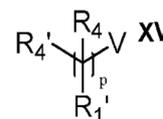
VIIb A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VIIb P A = P



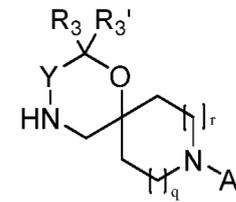
XIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIII P A = P



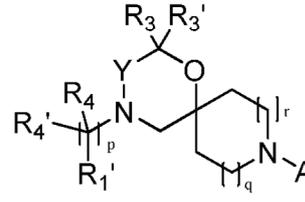
VIIa A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VIIa P A = P



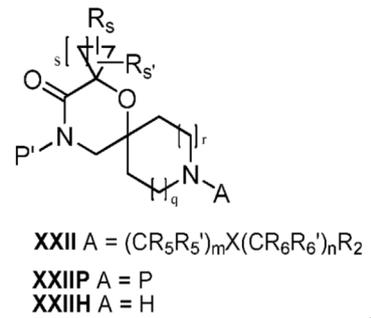
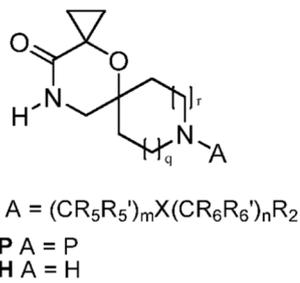
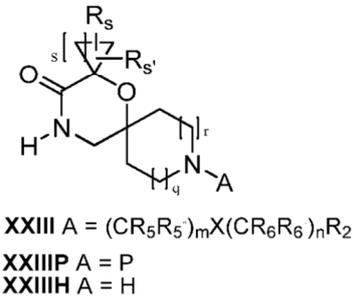
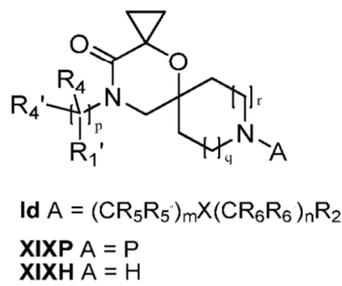
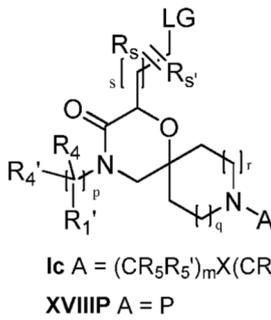
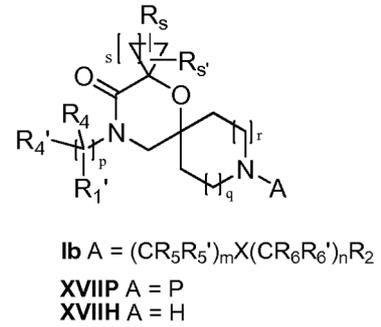
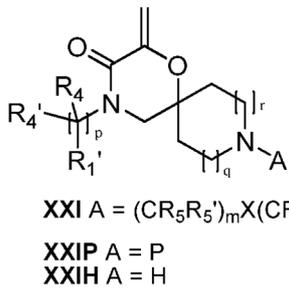
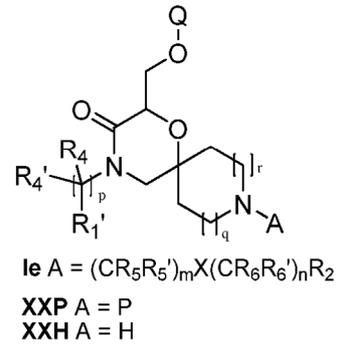
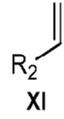
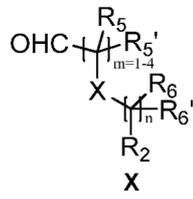
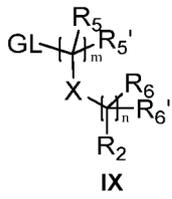
XVI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVI P A = P
XVI H A = H

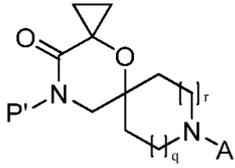


XIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIV P A = P
XIV H A = H

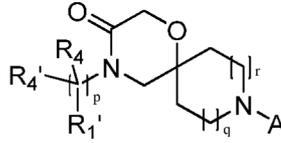


Ia A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
Ia P A = P
Ia H A = H



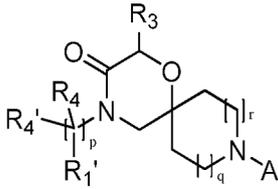


XXIV A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
XXIVP A = P
XXIVH A = H



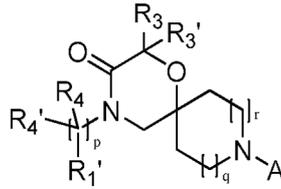
If A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
XXVIP A = P
XXVIH A = H

R₃X'
XXVIIa,



Ig A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXVIII P A = P
XXVIII H A = H

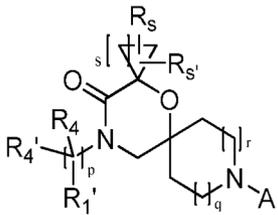
R₃X'
XXVIIb,



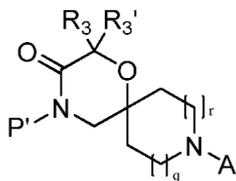
Ih A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIX P A = P
XXIX H A = H

X''

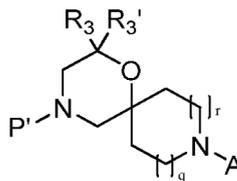
XXVIIc,



Ib A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXX P A = P
XXX H A = H



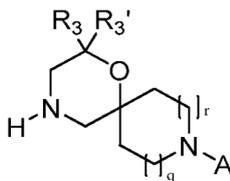
XXXII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXIIP A = P
XXXIIH A = H



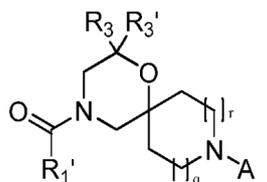
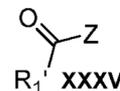
XXXIV A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXIVP A = P
XXXIVH A = H



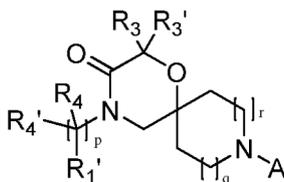
XXXI A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXIP A = P
XXXIH A = H



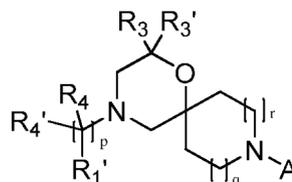
XXXIII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXIIIP A = P
XXXIIIH A = H



Ij A =
 (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXVIP A = P
XXXVIH A = H



Ih A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIXP A = P
XXIXH A = H



Ii A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXP A = P
XXXH A = H

se utiliza para preparar un compuesto de Fórmula (I).

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

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

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

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

30 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o

5 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; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

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

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

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

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

30 Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia 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.

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

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

40 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 uno de sus isómeros o sales farmacéuticamente aceptables, 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.

45 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor.

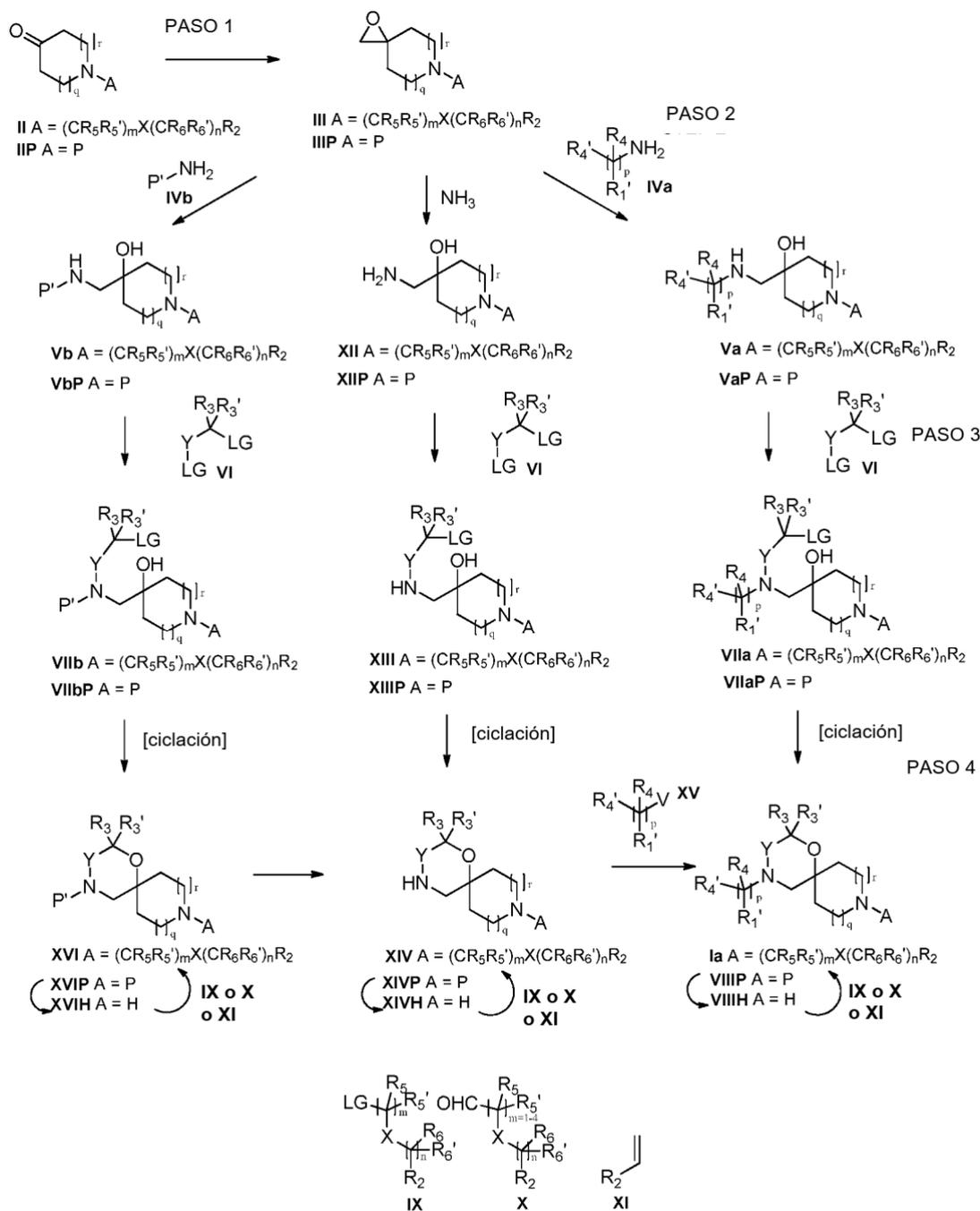
50 En una realización preferida, el dolor se selecciona entre dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, también se incluyen preferentemente la alodinia mecánica o hiperalgesia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

55 La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos. Estas representaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la naturaleza general de la presente invención.

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

ESQUEMA 1:

60 Se describe un proceso de 4 pasos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) donde R_1 es - $(CR_4R_4)_pR_1$ (compuestos de fórmula Ia) partiendo de una cetona de fórmula II, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

5 donde $R_1, R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', X, Y, m, n, p, q$ y r tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), LG representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la condición de que, cuando $Y = CO$, podrá ser solamente cloro o bromo, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo, bencilo o benzhidrilo).

10

El proceso de 4 pasos se lleva a cabo como se describe a continuación:

15

Paso 1: Un compuesto de fórmula III se prepara tratando un compuesto de fórmula II con un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un solvente aprótico adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo o 1,2-dimetoxietano, o mezclas y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente

comprendida entre 0 °C y 60 °C.

Paso 2: Un compuesto de fórmula Va se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con una amina de fórmula IVa, en un solvente adecuado tal como un alcohol, preferentemente mezclas de etanol-agua, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Paso 3: Un compuesto de fórmula VIIa se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Va con un compuesto de fórmula VI. Dependiendo del significado de Y, el compuesto de fórmula VI puede ser de naturaleza diferente y se aplicarán condiciones de reacción diferentes:

a) Cuando Y representa CO, VI es un agente acilante. La reacción de acilación se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como diclorometano o mezclas acetato de etilo-agua; en la presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como K_2CO_3 ; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente.

b) Cuando Y representa CH_2 , VI es un agente alquilante. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o dimetilformamida; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El grupo OH presente puede necesitar protección antes de realizar la reacción de alquilación.

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

Como alternativa, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ se puede incorporar en el último paso de la síntesis mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH con un compuesto de fórmula IX, X o XI, tal como se muestra en el Esquema 1. Un compuesto de fórmula VIIIH se obtiene mediante la desprotección de un compuesto de fórmula VIIP, donde P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (terc-butoxicarbonilo). Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección se puede llevar a cabo añadiendo una solución de un ácido fuerte tal como HCl, en un solvente adecuado tal como éter dietílico, 1,4-dioxano o metanol, o con ácido trifluoroacético en diclorometano. Un compuesto de fórmula VIIP se prepara a partir de un compuesto de fórmula IIP siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia.

La reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula VIIIH (o una sal adecuada tal como trifluoroacetato o clorhidrato) y un compuesto de fórmula IX se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente K_2CO_3 ; 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, se puede utilizar un agente activante tal como NaI.

La reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula VIIIH y un compuesto de fórmula X se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente el ácido acético.

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

En otra estrategia alternativa, el sustituyente $-(CR_4R_4)_pR_1$ se puede incorporar posteriormente en la secuencia mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV. Dependiendo del significado de Y, V puede tener una naturaleza diferente y se aplicarán condiciones de reacción diferentes:

a) Cuando Y es CH_2 , el compuesto XV es un agente alquilante y V representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. La reacción de alquilación se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH y un compuesto de fórmula IX. Como alternativa, el compuesto XV puede ser un aldehído donde V representa un grupo C(O)-H. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH y un compuesto de fórmula X.

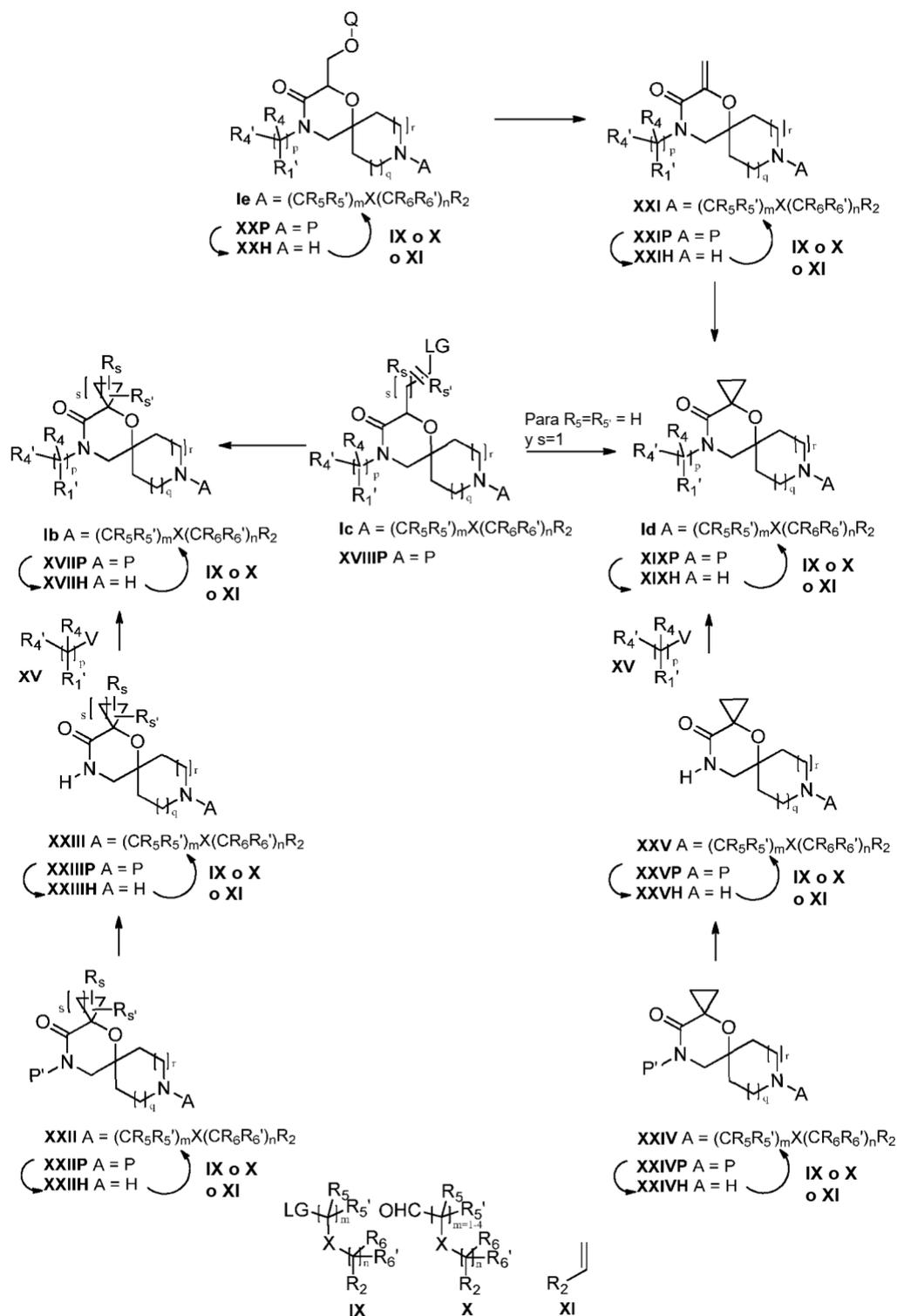
b) Cuando Y es C(O), el compuesto XV es un agente alquilante y V representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. Esta reacción de alquilación se lleva a cabo en un solvente aprótico,

preferentemente dimetilformamida, en presencia de una base inorgánica tal como NaH, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C.

- 5 Un compuesto de fórmula XIV se sintetiza siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia, pero realizando el paso 2 con amoníaco en vez de una amina IVa. Como alternativa, cuando Y es C(O), un compuesto de fórmula XIV se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIVH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XIVP, donde P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, tal como se ha descrito anteriormente.
- 10 Además, un compuesto de fórmula XIV se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XVI, donde P' representa un grupo protector ortogonal. Cuando Y es C(O), P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo y la reacción de desprotección se lleva a cabo con nitrato de amonio y cerio en un solvente adecuado tal como mezclas de acetonitrilo-agua o por calentamiento en ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Cuando Y es -CH₂-, P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo, bencilo o benzhidrilo, y la reacción de desprotección se lleva a cabo preferentemente por hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno y con catalizadores metálicos, preferentemente utilizando paladio sobre carbón activo como catalizador en un solvente adecuado tal como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico.
- 15
- 20 Un compuesto de fórmula XVI se sintetiza a partir de un compuesto de fórmula III siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia. Como alternativa, un compuesto de fórmula XVI se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVIIH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XVIIIP, donde P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, tal como se ha descrito anteriormente.
- 25 Los compuestos de fórmula general II, IIP, IVa, IVb, VI, IX, X, XI y XV, donde R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅', R₆, R₆', X, Y, m, n, p, q y r tienen los significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

ESQUEMA 2:

- 30 La preparación de compuestos de fórmula general (I), donde Y representa CO y R₃ y R₃' se consideran junto con el átomo de C conector para formar un cicloalquilo (compuestos de fórmula Ib), se describe en el siguiente esquema:



Esquema 2

5 donde $R_1, R_2, R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', X, Y, m, n, p, q$ y r tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), s representa 1, 2, 3 o 4, R_s y $R_{s'}$ representan hidrógeno o alquilo, LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, V representa otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo) y Q representa metilo o bencilo.

10 Se puede preparar un compuesto de fórmula Ib a partir de un compuesto de fórmula Ic por tratamiento con una base

fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio, en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento. Y de forma análoga, un compuesto de fórmula Id (donde $R_s=R_s=H$ y $s=1$) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula Ic en las mismas condiciones de reacción.

5 Como alternativa, los compuestos de fórmula Id se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XXI. La reacción de ciclopropanación se lleva a cabo utilizando un reactivo de transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un solvente aprótico adecuado tal como sulfóxido de dimetilo y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C. Como alternativa, se pueden utilizar condiciones típicas de la reacción de Simmons-Smith que comprenden el tratamiento de un compuesto de fórmula XXI con diyodometano, una fuente de cinc tal como zinc-cobre, yoduro de zinc o dietilzinc, en un solvente aprótico adecuado tal como éter dietílico.

15 Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula Ic donde Q representa metilo o bencilo. La reacción de eliminación se lleva a cabo en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio, en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

20 En otra estrategia alternativa, el sustituyente $-(CR_4R_4)_pR_1'$ se puede incorporar posteriormente en la síntesis. De esta forma, los compuestos de fórmula Ib y Id se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XXIII y XXV, respectivamente, siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia a partir de compuestos de fórmula XIV. Los compuestos de fórmula XXIII y XXV se pueden preparar a partir de precursores protegidos adecuados XXII y XXIV, respectivamente, siguiendo las condiciones descritas en el Esquema 1.

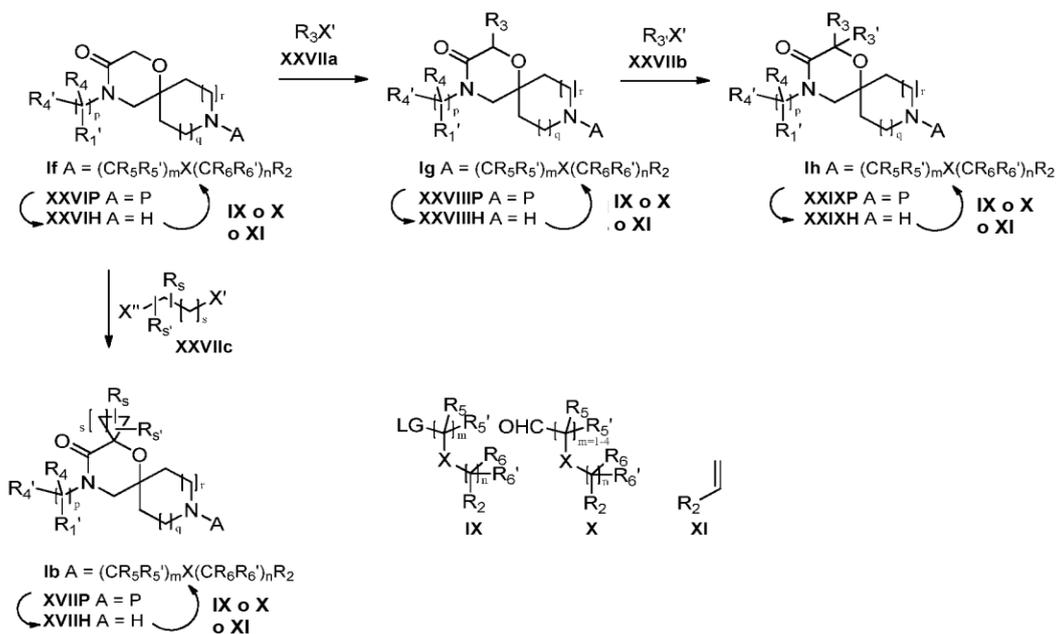
25 Además, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ se puede incorporar en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ib y Id a partir de precursores protegidos adecuados, por desprotección seguida de una reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, tal como se describe en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

30 Los compuestos de fórmula general Ic y le se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 1 a partir de un compuesto de fórmula Va utilizando materiales de partida adecuados. Los compuestos de fórmula general XXII y XXIV se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 para la preparación de compuestos de fórmula Ib y Id utilizando los materiales de partida protegidos correspondientes.

35 **ESQUEMA 3 Y ESQUEMA 4**

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar partiendo de otros compuestos de fórmula (I), tal como se describe a continuación en los Esquemas 3 y 4.

40 Los compuestos de fórmula Ib, Ig y Ih se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula If tal como se muestra en el Esquema 3:



Esquema 3

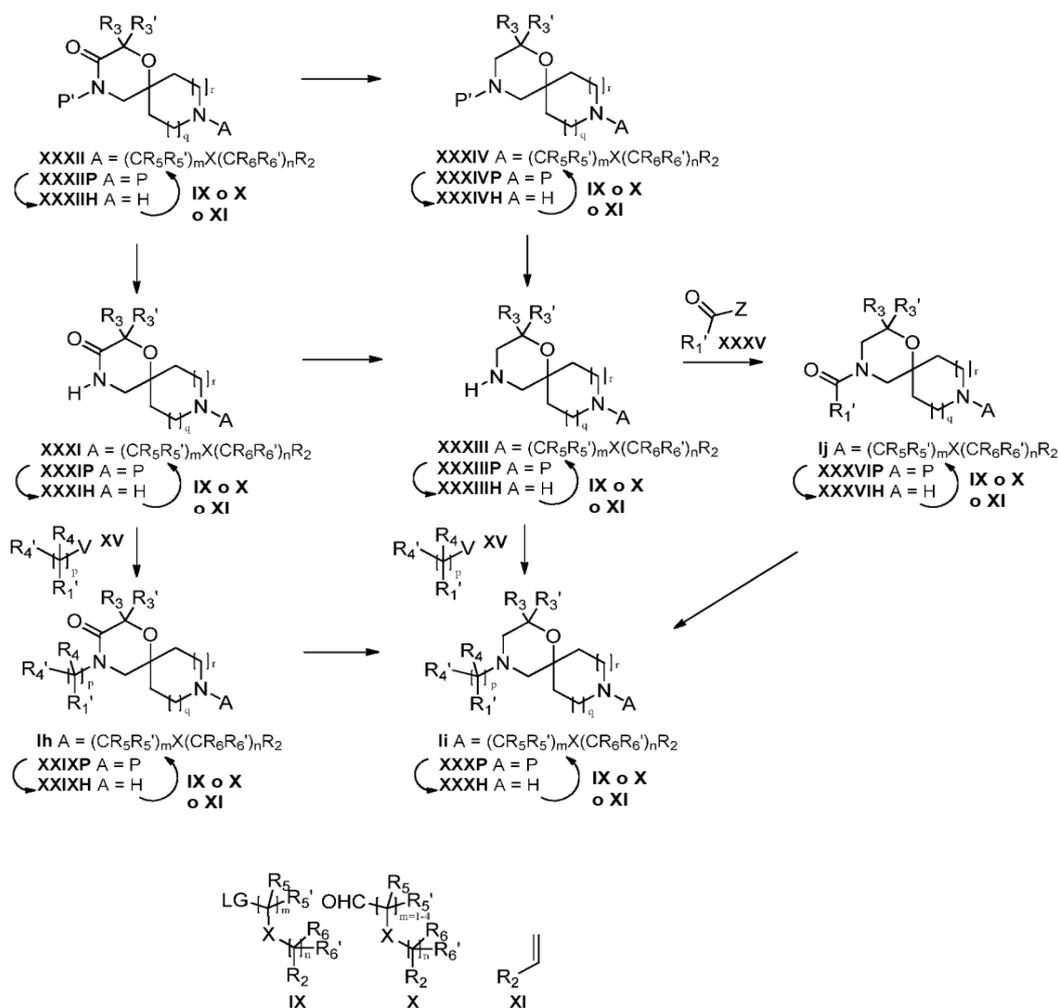
donde $R_1, R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', X, m, n, p, q$ y r tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), s representa 1, 2, 3 o 4, R_s y $R_{s'}$ representan hidrógeno o alquilo, LG, X' y X'' representan independientemente un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, y P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc).

Un compuesto de fórmula Ig se puede preparar tratando un compuesto de fórmula If con un agente alquilante de fórmula XXVIIa en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio, en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente. Se puede llevar a cabo una segunda alquilación en las mismas condiciones de reacción para preparar un compuesto de fórmula Ih. Se puede utilizar un proceso análogo de doble alquilación en la preparación de compuestos de fórmula Ib, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula If con un agente alquilante de fórmula XXVIIc, como alternativa al procedimiento descrito en el Esquema 2 para la preparación de compuestos de fórmula Ib. Además, el grupo $-(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$ se puede incorporar en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ib, If, Ig y Ih a partir de precursores protegidos adecuados, por desprotección seguida de una reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, en las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

Los compuestos de fórmula general If y Ig se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 1 utilizando materiales de partida adecuados.

Los compuestos de fórmula general XXVIIa, XXVIIb y XXVIIc, donde $R_3, R_3', R_s, R_{s'}, X', X''$ y s tienen los significados que se han definido anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

El Esquema 4 muestra la preparación de compuestos de fórmula (I) donde Y es CH_2 a partir de compuestos de fórmula (I) donde Y es $C(O)$:



Esquema 4

5 donde $R_1, R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', X, Y, m, n, p, q$ y r tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), LG representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo, bencilo o benzhidrido) y Z representa OH o halógeno (preferentemente bromo o cloro).

10 La reacción de reducción de un compuesto de fórmula lh o lj para obtener un compuesto de fórmula li se puede llevar a cabo utilizando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento.

15 La reacción de reducción también se puede llevar a cabo en un precursor adecuado (compuestos de fórmula XXXI o XXXII) o un derivado protegido (compuestos de fórmula XXIXP, XXXIP, XXXIIP, o XXXVIP, donde A=P). Cuando P representa Boc, el borano es el agente reductor preferido.

20 Los compuestos de fórmula general lh se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 3 utilizando materiales de partida adecuados o se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula XXXI o XXXII. La desprotección de un compuesto de fórmula XXXII para obtener un compuesto de fórmula XXXI y la posterior reacción con un compuesto de fórmula XV para proporcionar un compuesto de fórmula lh se llevan a cabo siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 1.

25 Los compuestos de fórmula general XXXI y XXXII se pueden preparar según los procedimientos descritos en el Esquema 1 utilizando materiales de partida adecuados.

30 Por consiguiente, los compuestos de fórmula general li se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula XXXIII o XXXI siguiendo un procedimiento análogo.

35 Un compuesto de fórmula lj se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula XXXIII con un agente acilante de fórmula XXXV. Cuando Z es halógeno, la reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de acetato de etilo-agua; en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica tal como K_2CO_3 ; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente. Además, se puede utilizar un agente activante tal como 4-dimetilaminopiridina.

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

45 Además, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ se puede incorporar en diferentes etapas de la síntesis para preparar compuestos de fórmula lh, li y lj a partir de precursores protegidos adecuados, por desprotección seguida de una reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, tal como se describe en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula la.

50 Es más, ciertos compuestos de la presente invención también se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de conversión de grupos funcionales adecuadas, en uno o varios pasos, utilizando reacciones muy conocidas en química orgánica en condiciones experimentales estándar.

55 Además, un compuesto de fórmula I que presenta quiralidad también se puede obtener por resolución de un compuesto racémico de fórmula I ya sea mediante HPLC preparativa quiral o mediante cristalización de un cocrystal o sal diastereomérica. Como alternativa, el paso de resolución se puede llevar a cabo en una etapa previa, utilizando cualquier intermedio adecuado.

60 Ejemplos

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

65 ACN: acetonitrilo
AcOH: ácido acético

| | |
|----|--|
| | Boc: terc-butoxicarbonilo |
| | Conc.: concentrado |
| | DCM: diclorometano |
| | DE: dietilamina |
| 5 | EtOH: etanol |
| | EJ.: ejemplo |
| | h: hora/s |
| | HPLC: cromatografía líquida de alta resolución |
| | INT.: intermedio |
| 10 | LDA: diisopropilamida de litio |
| | MeOH: metanol |
| | MS: espectrometría de masas |
| | Min: minutos |
| | Cuant.: cuantitativo |
| 15 | Ret: tiempo de retención |
| | TA: temperatura ambiente |
| | Sat.: saturado |
| | m.p.: material de partida |
| 20 | THF: tetrahidrofurano |
| | P: peso |

Para determinar los espectros de HPLC-MS, se utilizaron los siguientes métodos:

Método A

| | |
|----|--|
| 25 | Columna: Gemini-NX 30 x 4,6 mm, 3 um |
| | Temperatura: 40 °C |
| | Flujo: 2,0 mL/min |
| | Gradiente: NH ₄ HCO ₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5 min---(0:100)---1 min---(0:100) |
| 30 | Muestra disuelta con una concentración de aprox. 1 mg/mL en NH ₄ HCO ₃ pH 8/ ACN |

Método B

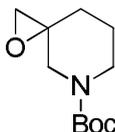
| | |
|----|--|
| 35 | Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6 um |
| | Temperatura: 40 °C |
| | Flujo: 2,0 mL/min |
| | Gradiente: NH ₄ HCO ₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5 min---(0:100)---1 min---(0:100) |
| | Muestra disuelta con una concentración de aprox. 1 mg/mL en NH ₄ HCO ₃ pH 8/ ACN |

Método C

| | |
|----|--|
| 40 | Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6 um |
| | Temperatura: 40 °C |
| | Flujo: 1.5 ml/min |
| 45 | Gradiente: NH ₄ HCO ₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5 min---(0:100)---2 min---(0:100) |
| | Muestra disuelta aproximadamente 1 mg/ml en NH ₄ HCO ₃ pH 8/ ACN |

Síntesis de los intermedios

50 **Intermedio 1A: 1-Oxa-5-azaspiro[2.5]octan-5-carboxilato de terc-butilo**



55 A una solución de *terc*-butóxido de potasio (2,20 g, 19,6 mmol) en DMSO (17 mL) se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (4,80 g, 21,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió DME (4,5 mL) y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió una solución de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 15,1 mmol) en una mezcla de DME (4,5 mL) y DMSO (1,5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h. Se diluyó con agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con más acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto de título (2,36 g, rendimiento del 74 %).

60

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 1B-1C empleando los materiales de partida

adecuados:

| IINT. | Estructura | Nombre químico |
|-------|------------|--|
| 1B | | 1-oxa-6-azaespiro[2.6]nonan-6-carboxilato de <i>tert</i> -butilo |
| 1C | | 5-benzhidril-1-oxa-5-azaspiro[2.3]hexano |

Intermedio 2A:3-((Etilamino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5

A una solución del intermedio 1A (2,36 g, 11,1 mmol) en una mezcla 9:1 de etanol-agua (43 mL) se añadió etilamina (17,7 mL, solución al 70 % en agua, 222 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (2,84 g, 99 % de rendimiento).

10

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 2B-2C empleando materiales de partida adecuados:

| IINT. | Estructura | Nombre químico | m.p. |
|-------|------------|--|------|
| 2B | | 4-((Etilamino)metil)-4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo | 1B |
| 2C | | 1-benzhidril-3-((etilamino)metil)azetidín-3-ol | 1C |

Intermedio 2D: 4-Hidroxi-4-((fenilamino)metil)azepan-1-carboxilato de *tert*-butilo



15

A una solución del intermedio 1B (1,7 g, 7,5 mmol) en una mezcla 9:1 de etanol-agua (34 mL) se añadió anilina (1,37 mL, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche en un reactor autoclave. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de diclorometano a metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (2,0 g, 83 % de rendimiento).

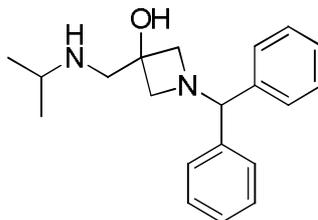
20

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 2E-2H empleando materiales de partida adecuados:

25

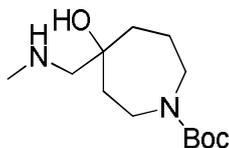
| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|---|-------|
| 2E | | tert-butil 3-hidroxi-3-((fenilamino)metil)piperidina-1-carboxilato | 1A |
| 2F | | tert-butil 3-((bencilamino)metil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato | 1A |
| 2G | | tert-butil 4-((bencilamino)metil)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato | 1B |
| 2H | | 1-benzhidril-3-((bencilamino)metil)azetidina-3-ol | 1C |

Intermedio 2I: 1-Benzhidril-3-((isopropilamino)metil)azetidina-3-ol



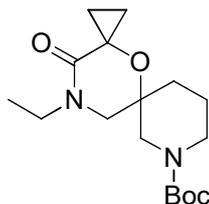
5 Se usó el método descrito para la síntesis de Intermedio 2A para la preparación del compuesto del enunciado usando el Intermedio 1C e isopropilamina como materiales de partida.

Intermedio 2J: tert-Butil 4-hidroxi-4-((metilamino)metil)azepano-1-carboxilato



10 Se usó el método descrito para la síntesis de Intermedio 2A para la preparación del compuesto del enunciado usando el Intermedio 1B y metilamina como materiales de partida.

Intermedio 3A: 12-Etil-13-oxo-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-7-carboxilato de tert-butilo



20 Paso 1. 3-((2-Bromo-4-cloro-N-etilbutanamido)metil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo: A una solución del intermedio 2A (2,84 g, 11,0 mmol) en acetato de etilo (30 mL), se añadió una solución de K₂CO₃ (2,75 g, 19,9 mmol) en agua (21 mL). Tras enfriar hasta 0-5 °C, se añadió una solución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo

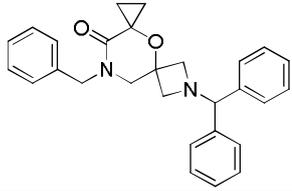
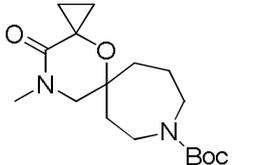
(preparado como se describe en el Ej. 1 del documento US6114541A1) (3,30 g, 15,0 mmol) en acetato de etilo (15 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y después se diluyó con agua. Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de HCl 0,5 M y a continuación una solución sat. de NaHCO₃, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (3,90 g, producto bruto).

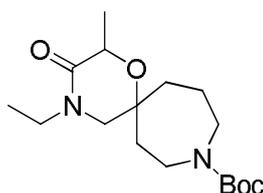
Paso 2. Compuesto del título: Una solución del producto bruto obtenido en la etapa 1 (3,70 g, 8,38 mmol) en THF (37 mL) se enfrió en atmósfera de nitrógeno hasta -78 °C. Tras la adición de una solución de *tert*-butóxido de potasio (16,8 mL, 1 M en THF, 16,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 2 h. Posteriormente se calentó hasta 0-5 °C y se añadió más solución de *tert*-butóxido de potasio (16,8 mL, 1 M en THF, 16,8 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h. A continuación, se añadió la solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, con un gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:8), para obtener el compuesto del título (904 mg, 25 % de rendimiento para los 2 pasos).

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

| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|---|-------|
| 3B | | <i>tert</i> -butil 13-etil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 2B |
| 3C | | 7-(difenilmetil)-10-etil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecano-11-ona | 2C |
| 3D | | <i>tert</i> -butil 12-fenil-13-oxo-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-7-carboxilato | 2E |
| 3E | | <i>tert</i> -butil 13-fenil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 2D |
| 3F | | <i>tert</i> -butil 12-bencil-13-oxo-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-7-carboxilato | 2F |
| 3G | | <i>tert</i> -butil 13-bencil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 2G |

(continuación)

| | | | |
|----|---|--|----|
| 3H |  | 10-bencil-7-(difenilmetil)-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 2H |
| 3I |  | <i>tert</i> -butil 13-metil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 2J |

Intermedio 3J: *tert*-Butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato

5

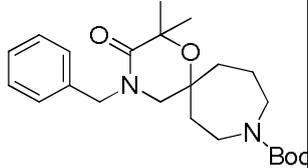
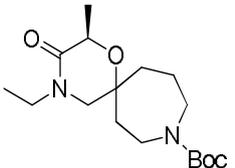
Paso 1. *tert*-butil 4-((2-cloro-N-etilpropanamido)metil)-4-hidroxiazepano-1-carboxilato: A una solución de intermedio 2B (3,76 g, 13,8 mmol) en acetato de etilo (38 ml), se añadió una solución de K₂CO₃ (5,34 g, 38,7 mmol) en agua (26 ml). Después de enfriar a 0-5 °C, una solución de cloruro de 2-cloropropanoilo (1,82 ml, 18,8 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y después se diluyó con agua. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de HCl 0,5 M frío y luego con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (4,5 g, producto bruto).

10

Paso 2. Compuesto del título Una solución del producto en bruto obtenido en la etapa 1 (4,5 g, 12,4 mmol) en THF seco (45 ml) se enfrió bajo nitrógeno a -78 °C. Después de la adición de la solución de *tert*-butóxido de potasio (18,6 ml, 1 M en THF, 18,6 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Luego se agregó NH₄Cl, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,95 g, rendimiento del 89 % para los 2 pasos).

20

Este método se utilizó para la preparación de intermedios 3K-3Q usando materiales de partida apropiados:

| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|---|--|-------|
| 3K |  | <i>tert</i> -butil 4-bencil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 2G |
| 3L |  | (2 <i>R</i>)- <i>tert</i> -butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 2B |
| 3M |  | (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 2B |

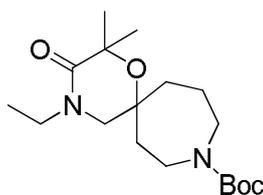
(continuación)

| | | | |
|----|--|--|----|
| 3N | | (<i>R</i>)-2-benzhidril-8-etil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 2C |
| 3O | | (<i>S</i>)-2-benzhidril-8-etil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 2C |
| 3P | | (<i>R</i>)-2-benzhidril-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 2I |
| 3Q | | (<i>S</i>)-2-benzhidril-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 2I |

Este método se usa además para la preparación de intermedios 3R-3S usando materiales de partida apropiados.

| | | | |
|----|--|--|----|
| 3R | | (2 <i>R</i>)- <i>tert</i> -butil 4-bencil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 2G |
| 3S | | (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil 4-bencil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 2G |

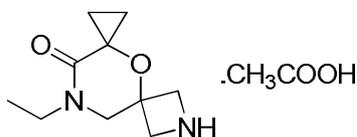
5 Intermedio 3T: *tert*-Butil 4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato



Una solución de intermedio 3J (3,95 g, 12,1 mmol) en THF seco (17 ml) se enfrió a 0 °C. Después de la adición
 10 lenta de la solución de LDA (16,1 ml, 1,5 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 24,2 mmol), la mezcla de reacción se
 agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió yodometano (2,26 ml, 36,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó
 a 0-5 °C durante otros 60 min. Una vez más, se agregó solución de LDA (16,1 ml, 1,5 M en THF/n-
 heptano/etilbenceno, 24,2 mmol) lentamente, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se
 15 añadió yodometano adicional (2,26 ml, 36,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante otros 60 min
 para conseguir una conversión completa. Después, se añadió solución sat. de NH₄Cl, y la fase acuosa se extrajo

tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (1,18 g, 29 % de rendimiento).

5 **Intermedio 4A: Acetato de 10-etil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona**

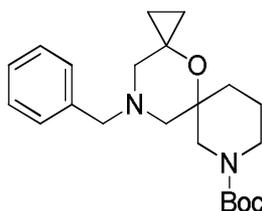


10 Una mezcla del intermedio 3C (0,226 g, 0,62 mmol), AcOH (0,071 mL, 1,25 mmol) y paladio (25 mg, 10 % en peso sobre carbón activo) en metanol (3 mL) se agitó a TA a 3 bares de H_2 durante 1 día. El catalizador se separó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para obtener una mezcla del compuesto del título y difenilmetano (0,221 g de bruto, peso teórico de 0,160 g, rendimiento cuant. estimado) que se empleó en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Este método se usó para la preparación de los intermedios 4B-4F usando materiales de partida adecuados.

| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|--|-------|
| 4B | | 10-bencil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona acetato | 3H |
| 4C | | (R)-8-etil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona acetato | 3N |
| 4D | | (S)-8-etil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona acetato | 3O |
| 4E | | (R)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona acetato | 3P |
| 4F | | (S)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona acetato | 3Q |

Intermedio 5A: terc-Butil 12-bencil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano-7-carboxilato



20 A una solución de intermedio 3F (7,90 g, 20,4 mmol) en THF (40 ml), se añadió gota a gota solución de complejo de borano-THF (51,1 ml, 1 M en THF, 51,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Después de enfriar a 0-5 °C, se añadió cuidadosamente solución acuosa de NaOH 1 M (40 ml). Se calentó entonces la mezcla a reflujo durante 2 h. y después se agitó a t.a. durante la noche. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (6,85 g, 90 % de rendimiento).

25

Este método se utilizó para la preparación de intermedios 5B-5C utilizando materiales de partida adecuados:

| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|---|-------|
| 5B | | <i>tert</i> -butil 13-bencil-4-oxa-8,13-diazadisp[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 3G |
| 5C | | <i>tert</i> -butil 4-bencil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 3K |

Se usó el mismo método para la preparación de los intermedios 5D-5E usando materiales de partida adecuados.

| | | | |
|----|--|--|----|
| 5D | | (2 <i>R</i>)- <i>tert</i> -butil 4-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 3R |
| 5E | | (2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -butil 4-bencil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 3S |

5

Seguendo el método descrito para la preparación de Intermedio 4A, se prepararon los Intermedios 6A-6C usando materiales de partida adecuados:

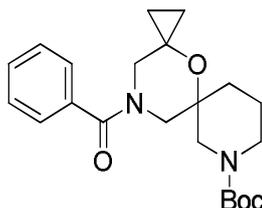
| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|--|-------|
| 6A | | <i>tert</i> -butil 4-oxa-7,12-diazadisp[2.1.5.3]tridecano-7-carboxilato acetato | 5A |
| 6B | | <i>tert</i> -butil 4-oxa-8,13-diazadisp[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato acetato | 5B |
| 6C | | <i>tert</i> -butil 2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato acetato | 5C |

10

Seguendo el método descrito para la preparación de Intermedio 4A, se preparan los Intermedios 6D-6E usando materiales de partida adecuados.

| | | | |
|----|--|--|----|
| 6D | | (2R)- <i>tert</i> -butil 2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato acetato | 5D |
| 6E | | (2S)- <i>tert</i> -butil 2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato acetato | 5E |

Intermedio 7A: *tert*-Butil 12-benzoil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-7-carboxilato



5 A una solución de intermedio 6A (1,78 g, 5,20 mmol) en diclorometano (21 ml) a 0-5 °C, trietilamina (1,09 ml, 7,80 mmol) y cloruro de benzoilo (0,72 ml, 6,24 mmol) se añadieron gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se agregó luego solución saturada de NaHCO₃, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de NaOH 1 M, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1,74 g, 87 % de rendimiento).

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

| INT | Estructura | Denominación química | s. m. |
|-----|------------|--|-------|
| 7B | | <i>tert</i> -butil 13-benzoil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano-8-carboxilato | 6B |
| 7C | | <i>tert</i> -butil 4-benzoil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 6C |

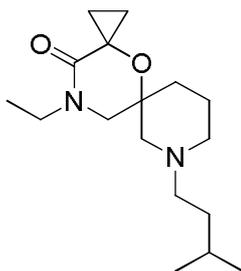
Se usó el mismo método para la preparación de los intermedios 7D-7E usando materiales de partida adecuados.

| | | | |
|----|--|--|----|
| 7D | | (2R)- <i>tert</i> -butil 4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 6D |
| 7E | | (2S)- <i>tert</i> -butil 4-benzoil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano-9-carboxilato | 6E |

15

Síntesis de los ejemplos

Ejemplo 1: 12-Etil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-13-ona

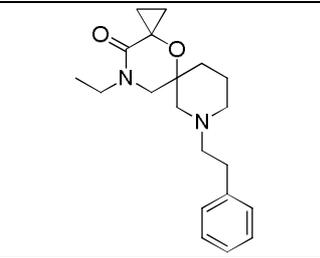
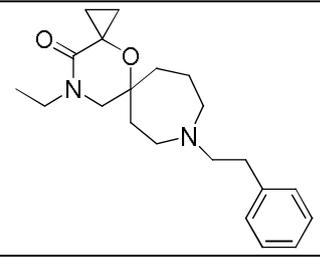
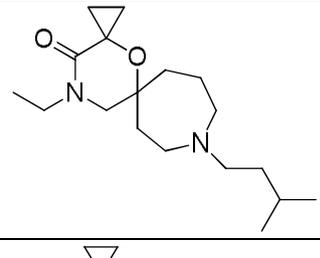
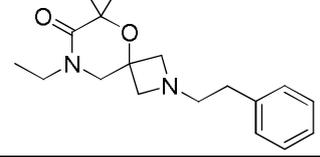
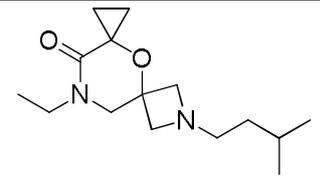
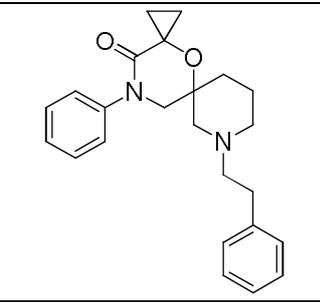
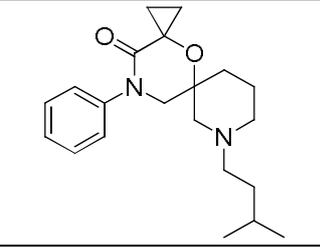


5 Paso 1. Trifluoroacetato de 12-etil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. A una solución del intermedio 3A (904 mg, 2,79 mmol) en DCM (9 mL), se añadió ácido trifluoroacético (2,15 mL, 27,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El solvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto del título como un producto bruto (1,66 g, 57 % en peso, rendimiento cuant.) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

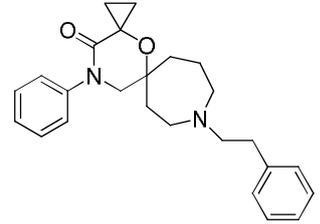
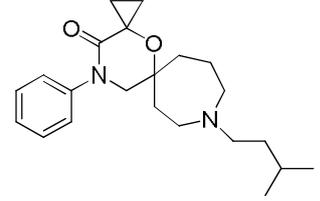
10 Paso 2. Compuesto del título: Una mezcla del producto bruto obtenido en el paso 1 (0,175 g, 57 % en peso, 0,296 mmol), 1-bromo-3-metilbutano (0,057 mL, 0,47 mmol) y K_2CO_3 (0,204 g, 1,48 mmol) en ACN (2 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de NaOH 1M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, con un gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4), para obtener el compuesto del título (52 mg, 60 % de rendimiento).

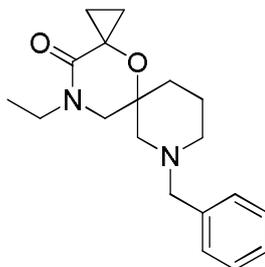
HPLC, tiempo de retención (método A): 3,75 min; MS: 295,2 (M+H).

20 Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 2-10 empleando los materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 2 |  | 12-etil-7-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona | 3,85 (método A) | 329,2 |
| 3 |  | 13-etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 3,3 (método A) | 343,2 |
| 4 |  | 13-etil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 2,66 (método A) | 309,2 |
| 5 |  | 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 3,17 (método A) | 301,1 |
| 6 |  | 10-etil-7-isopentil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 3,13 (método A) | 267,2 |
| 7 |  | 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona | 5,18 (método B) | 377,2 |
| 8 |  | 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona | 5,29 (método B) | 343,2 |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 9 |  | 8-fenetil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 4,7 (método B) | 391,2 |
| 10 |  | 8-isopentil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 4,2 (método B) | 357,2 |

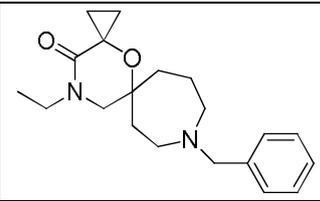
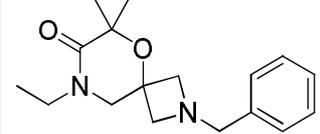
Ejemplo 11: 7-Bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

5

A una solución del producto bruto obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (0,175 g, 57 % en peso, 0,296 mmol) en THF anhidro (3,5 mL) se añadió benzaldehído (0,045 mL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 min y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,272 g, 1,39 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron cuidadosamente agua y NH₃ concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para obtener el compuesto del título (43 mg, 46 % de rendimiento).

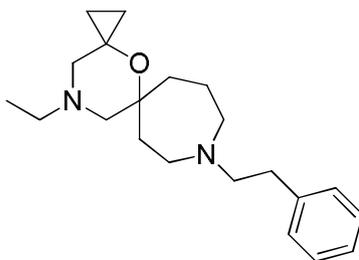
15 HPLC, tiempo de retención: 3,78 min (método A); MS: 315,2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 12-15 empleando los materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 12 |  | 8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 3,44 (método A) | 329,2 |
| 13 |  | 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 2,96 (método A) | 287,1 |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|------------|--|----------------------|----------|
| 14 | | 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 4,84 (método B) | 377,2 |
| 15 | | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona | 5,09 (método B) | 363,2 |

Ejemplo 16: 13-Etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano

5

A una solución del Ejemplo 3 (131 mg, 0,38 mmol) en THF (0,5 mL) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1,15 mL, 1 M en THF, 15 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche, a continuación se añadió una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para obtener el compuesto del título (70 mg, 56 % de rendimiento).

10

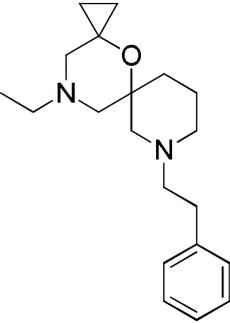
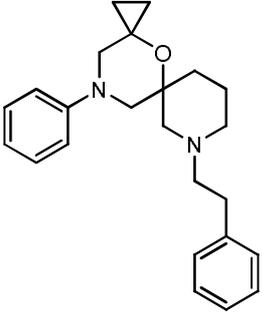
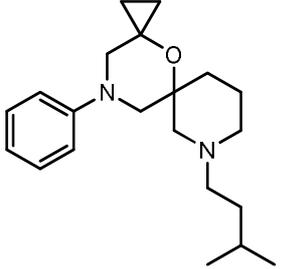
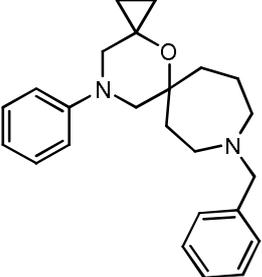
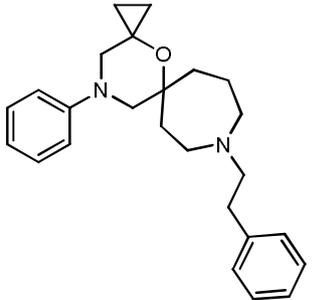
HPLC, tiempo de retención: 3,32 min (método A); MS: 329,2 (M+H).

15

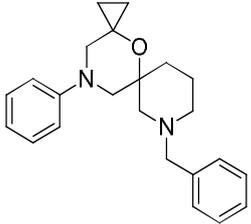
Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 17-23 empleando los materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|------------|---|----------------------|----------|
| 17 | | 7-bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano | 3,91 (método A) | 301,2 |

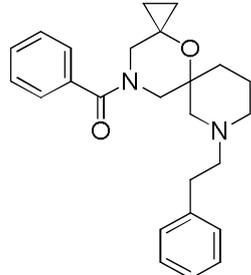
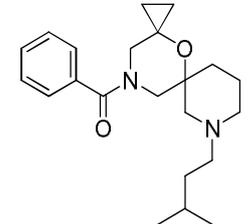
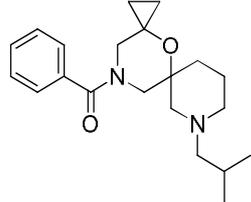
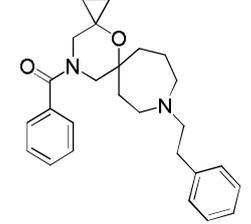
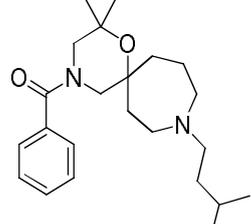
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 18 |  | 13-etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano | 3,75 (método A) | 315,2 |
| 19 |  | 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano | 6,01 (método B) | 363,2 |
| 20 |  | 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano | 6,00 (método B) | 329,2 |
| 21 |  | 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano | 5,76 (método B) | 363,2 |
| 22 |  | 8-fenil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano | 5,62 (método B) | 377,2 |

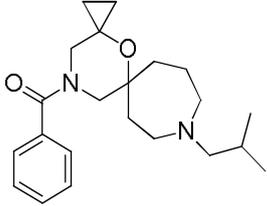
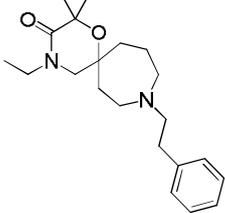
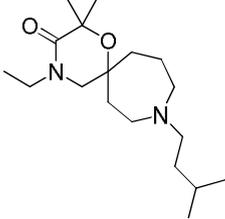
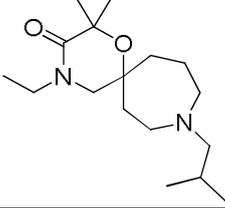
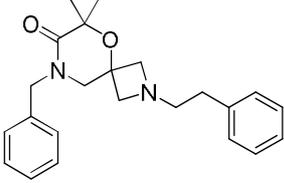
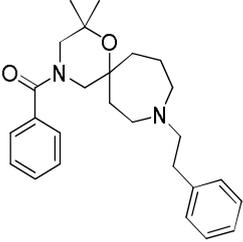
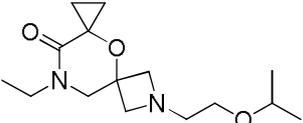
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 23 |  | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano | 6,02 (método B) | 349,2 |

El método descrito en el Ejemplo 1 se usó para la preparación de los Ejemplos 24-54 usando materiales de partida adecuados:

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 24 |  | (7-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona | 5,03 (método B) | 391,2 |
| 25 |  | (7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona | 4,94 (método B) | 357,2 |
| 26 |  | (7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona | 5,14 (método B) | 343,2 |
| 27 |  | (8-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona | 4,43 (método B) | 405,2 |
| 28 |  | (8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona | 3,93 (método B) | 371,2 |

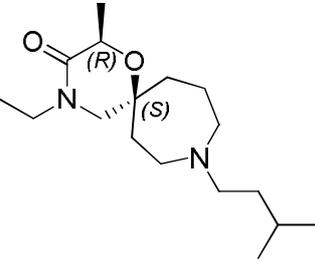
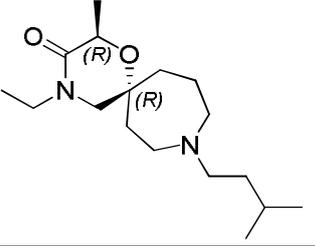
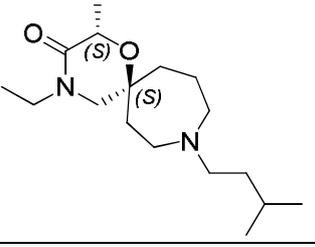
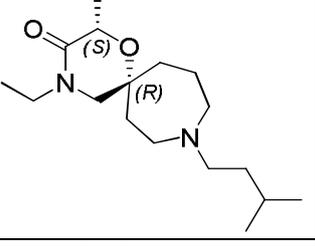
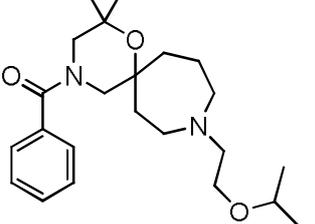
(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|--|----------------------|----------|
| 29 |  | (8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona | 3,82 (método B) | 357,2 |
| 30 |  | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,96 (método B) | 345,2 |
| 31 |  | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,35 (método B) | 311,3 |
| 32 |  | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,24 (método B) | 297,2 |
| 33 |  | 10-bencil-7-fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 4,65 (método B) | 363,1 |
| 34 |  | (2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | 5,03 (método C) | 407,1 |
| 35 |  | 10-etil-7-(2-isopropoxietil)-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona | 3,40 (método C) | 283,1 |

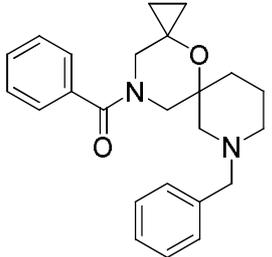
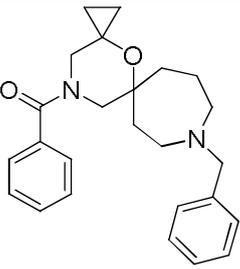
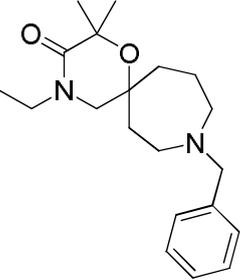
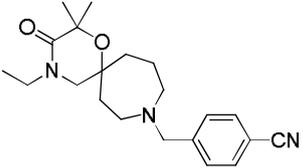
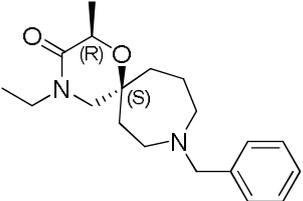
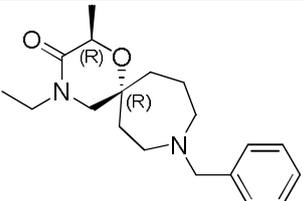
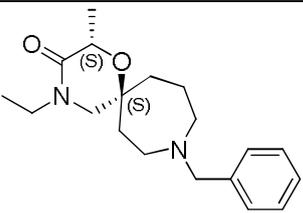
(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|------------|--|----------------------|----------|
| 36 | | (<i>R</i>)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,89 (método C) | 255,1 |
| 37 | | (<i>S</i>)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,88 (método C) | 255,2 |
| 38 | | (<i>R</i>)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,56 (método C) | 241,1 |
| 39 | | (<i>S</i>)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,56 (método C) | 241,1 |
| 40 | | (<i>R</i>)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,21 (método C) | 269,2 |
| 41 | | (<i>S</i>)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,21 (método C) | 269,2 |
| 42 | | (<i>R</i>)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,92 (método C) | 255,1 |
| 43 | | (<i>S</i>)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 3,92 (método C) | 255,2 |
| 44 | | (<i>S</i>)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,48 (método C) | 283,2 |
| 45 | | (<i>R</i>)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,48 (método C) | 283,2 |

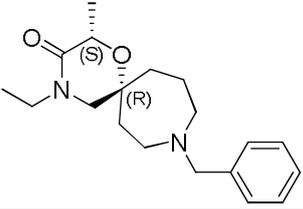
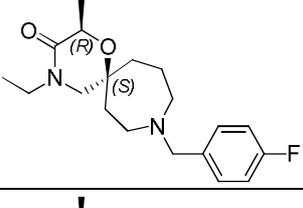
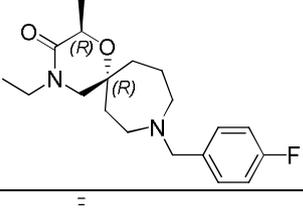
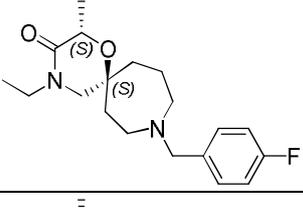
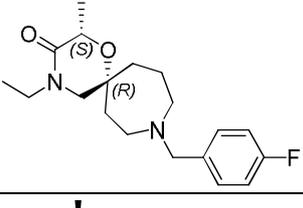
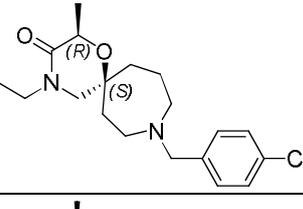
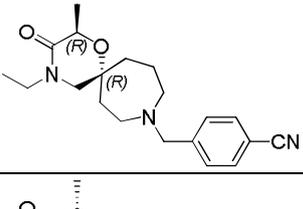
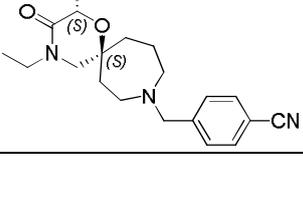
(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 46 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,65 (método C) | 297,2 |
| 47 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,59 (método C) | 297,2 |
| 48 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,58 (método C) | 297,2 |
| 49 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 3,60 (método C) | 297,2 |
| 50 |  | (9-(2-isopropoxietil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | 4,38 (método C) | 389,2 |

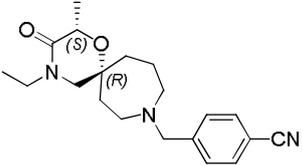
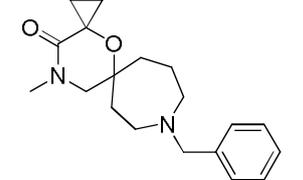
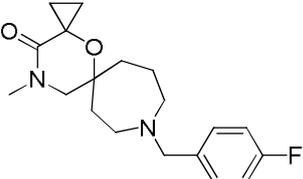
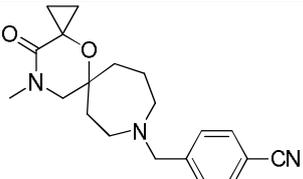
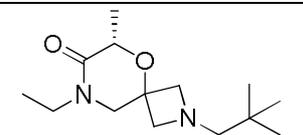
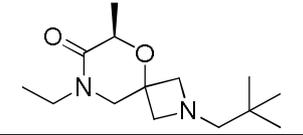
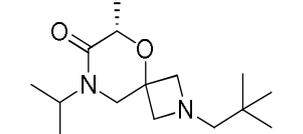
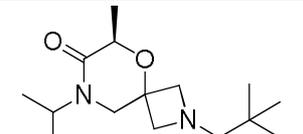
El método descrito en el Ejemplo 11 se usó para la preparación de los Ejemplos 55-50 y 55-77 usando materiales de partida adecuados:

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|--|----------------------|----------|
| 55 |  | (7-bencil-4-oxa-7,12-diazadisp[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona | 4,85 (método B) | 377,2 |
| 56 |  | (8-bencil-4-oxa-8,13-diazadisp[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona | 4,57 (método B) | 391,2 |
| 57 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,07 (método B) | 331,2 |
| 58 |  | 4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo | 4,58 (método C) | 356,2 |
| 59 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,27 (método C) | 317,1 |
| 60 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,16 (método C) | 317,1 |
| 61 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,17 (método C) | 317,2 |

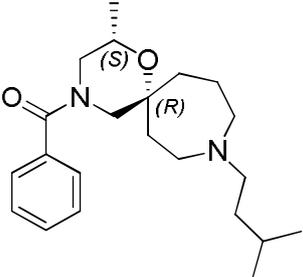
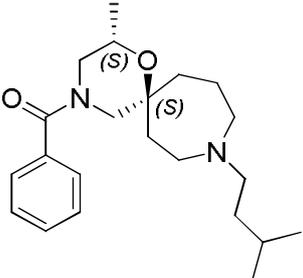
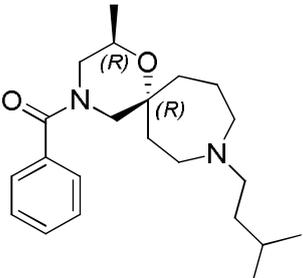
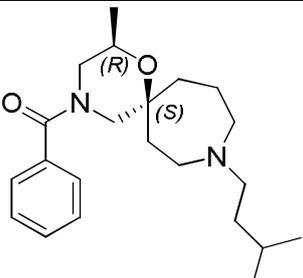
(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 62 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,26 (método C) | 317,1 |
| 63 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,45 (método C) | 335,1 |
| 64 |  | (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,34 (método C) | 335,1 |
| 65 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,37 (método C) | 335,1 |
| 66 |  | (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona | 4,45 (método C) | 335,1 |
| 67 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzotrilo | 4,29 (método C) | 342,1 |
| 68 |  | 4-(((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzotrilo | 4,24 (método C) | 342,1 |
| 69 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzotrilo | 4,25 (método C) | 342,2 |

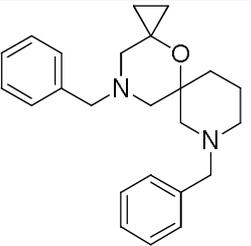
(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 70 |  | 4-(((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo | 4,29 (método C) | 342,1 |
| 71 |  | 8-bencil-13-metil-4-oxa-8,13-diazadipiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 4,14 (método C) | 315,1 |
| 72 |  | 8-(4-fluorobencil)-13-metil-4-oxa-8,13-diazadipiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona | 4,32 (método C) | 333,1 |
| 73 |  | 4-(((13-metil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadipiro[2.1.6.3]tetradecan-8-il)metil)benzonitrilo. | 4,15 (método C) | 340,1 |
| 74 |  | (<i>S</i>)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,26 (método C) | 255,2 |
| 75 |  | (<i>R</i>)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,26 (método C) | 255,1 |
| 76 |  | (<i>S</i>)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,61 (método C) | 269,2 |
| 77 |  | (<i>R</i>)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona | 4,62 (método C) | 269,2 |

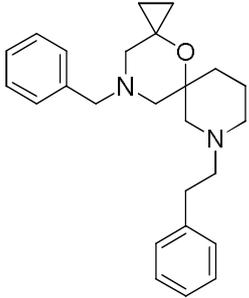
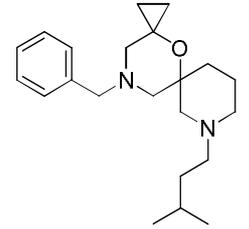
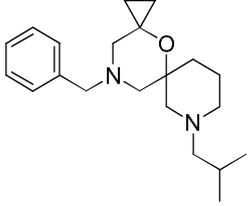
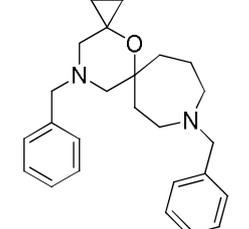
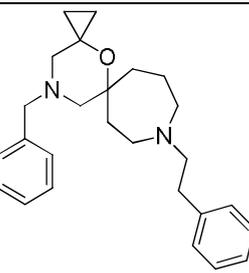
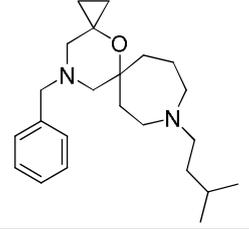
El método descrito en el Ejemplo 11 se usa para la preparación de los Ejemplos 51-54 usando materiales de partida adecuados:

| | | | | |
|----|---|--|--|--|
| 51 |  | ((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | | |
| 52 |  | ((2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | | |
| 53 |  | ((2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | | |
| 54 |  | ((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona | | |

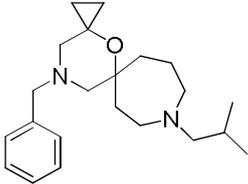
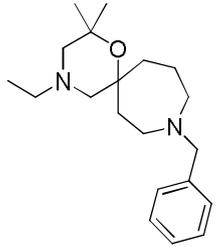
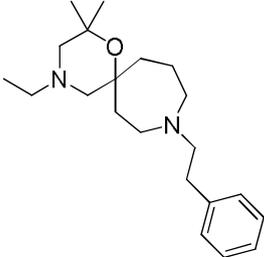
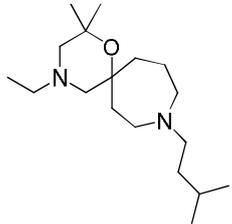
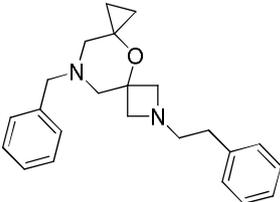
El método descrito en el Ejemplo 16 se usó para la preparación de los Ejemplos 78-90 usando materiales de partida adecuados:

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|--|----------------------|----------|
| 78 |  | 7,12-dibencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) | 6,16 (método B) | 363,2 |

(continuación)

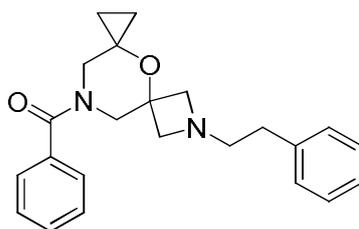
| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|--|----------------------|----------|
| 79 |  | 12-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) | 6,18 (método B) | 377,2 |
| 80 |  | 12-bencil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) | 6,00 (método B) | 343,3 |
| 81 |  | 12-bencil-7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) | 6,48 (método B) | 329,2 |
| 82 |  | 8,13-dibencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) | 6,00 (método B) | 377,2 |
| 83 |  | 13-bencil-8-fenetil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) | 5,66 (método B) | 391,2 |
| 84 |  | 13-bencil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) | 5,17 (método B) | 357,3 |

(continuación)

| EJ: | Estructura | Denominación química | Tiempo de ret. (min) | MS (M+H) |
|-----|---|---|----------------------|----------|
| 85 |  | 13-bencil-8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) | 5,23 (método B) | 343,2 |
| 86 |  | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano | 5,45 (método B) | 317,2 |
| 87 |  | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano | 5,16 (método B) | 331,2 |
| 88 |  | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano | 4,46 (método B) | 297,3 |
| 89 |  | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano | 4,32 (método B) | 283,2 |
| 90 |  | 10-bencil-7-fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecano | 4,87 (método B) | 349,2 |

(*) El correspondiente precursor de benzoílo se usó como material de partida.

Ejemplo 91: (7-Fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-10-il)(fenil)metanona

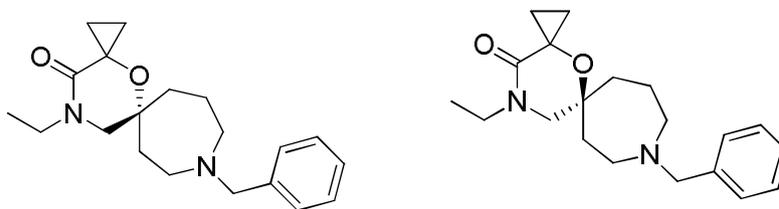


5 Paso 1. 7-Fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro [2.1.3.3] undecano acetato: El procedimiento de preparación descrito para la síntesis del Intermedio 4A se utilizó para la preparación del compuesto del título, usando el Ejemplo 90 como material de partida.

Paso 2. Compuesto del título: Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 7A pero partiendo del producto obtenido en el Paso 1. se obtuvo el compuesto del título.

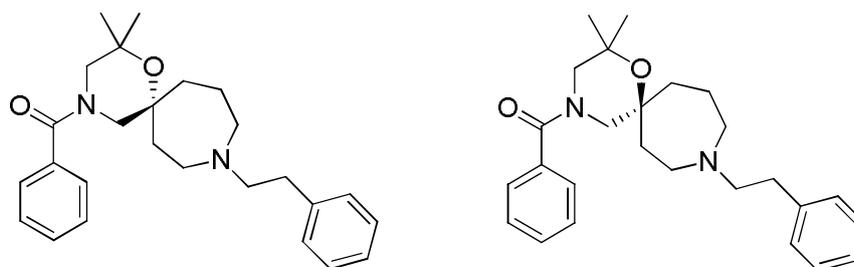
10 Tiempo de retención HPLC (método C): 4,95 min; MS: 363,1 (M + H).

Ejemplos 92 y 93: (R)-8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona y (S)-8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona



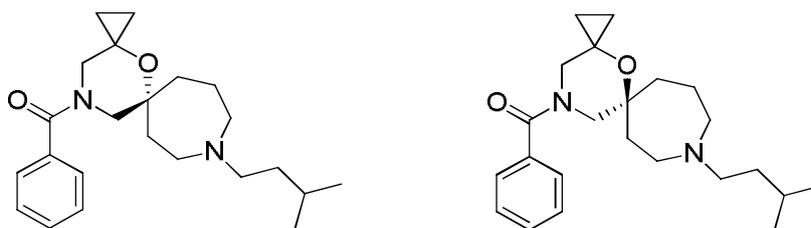
15 Iniciando a partir del Ejemplo 12, una separación de HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralcel OJ; temperatura: ambiente; flujo: 8 ml/min; eluyente n-Heptano/EtOH + 0,5 % DEA 98/2 v/v) se llevó a cabo para obtener los compuestos del título.

20 **Ejemplos 94 y 95: (R)-(2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona y (S)-(2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona**



25 Iniciando a partir del Ejemplo 34, una separación de HPLC preparatoria quiral (columna: Chiralcel OJ; temperatura: ambiente; flujo: 8 ml/min; eluyente n-Heptano/EtOH 95/5 v/v) se llevó a cabo para obtener los compuestos del título.

30 **Ejemplos 96 y 97: (R)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona y (S)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona**



35 Iniciando a partir del Ejemplo 28, se lleva a cabo una separación de HPLC quiral para obtener los compuestos del título.

Tabla de Ejemplos con unión al receptor σ_1 :**ACTIVIDAD BIOLÓGICA**5 **Estudio farmacológico****Ensayo de un radioligando del receptor σ_1 humano**

10 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor σ_1 humano, se utilizaron membranas de HEK-293 transfectadas y [3 H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia de regulador de pH o de Haloperidol 10 μ M para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El regulador de pH de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Una vez finalizado el 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 7.4). Los filtros se secaron y se realizó un recuento con una eficacia de aproximadamente un 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel de centelleo líquido EcoScint.

Resultados:

20 Debido a que esta invención tiene por objetivo 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 con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 expresada como K_i :

- 30 + $K_i\text{-}\sigma_1 \geq 500 \text{ nM}$
 ++ $K_i\text{-}\sigma_1 < 500 \text{ nM}$
 +++ $K_i\text{-}\sigma_1 < 100 \text{ nM}$

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

| EJEMPLO | $K_i\text{-}\sigma_1$ |
|---------|-----------------------|
| 1 | + |
| 2 | + |
| 3 | +++ |
| 4 | +++ |
| 5 | ++ |
| 6 | +++ |
| 7 | ++ |
| 8 | ++ |
| 9 | +++ |
| 10 | +++ |
| 11 | + |
| 12 | +++ |
| 13 | + |
| 14 | +++ |
| 15 | + |
| 16 | +++ |
| 17 | + |
| 18 | + |
| 19 | +++ |
| 20 | +++ |
| 21 | +++ |
| 22 | +++ |
| 23 | ++ |
| 24 | + |
| 25 | ++ |
| 26 | + |

(continuación)

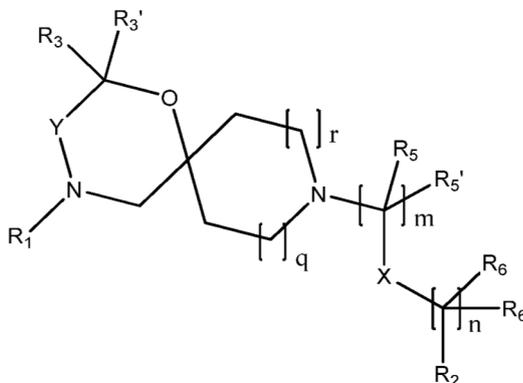
| EJEMPLO | $K_1-\sigma_1$ |
|---------|----------------|
| 27 | +++ |
| 28 | +++ |
| 29 | ++ |
| 30 | +++ |
| 31 | ++ |
| 32 | ++ |
| 33 | +++ |
| 34 | +++ |
| 35 | + |
| 36 | + |
| 37 | + |
| 38 | + |
| 39 | + |
| 40 | + |
| 41 | + |
| 42 | + |
| 43 | + |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | + |
| 48 | + |
| 49 | + |
| 50 | + |
| 55 | + |
| 56 | +++ |
| 57 | +++ |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | + |
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | + |
| 64 | + |
| 65 | + |
| 66 | + |
| 67 | + |
| 68 | + |
| 69 | + |
| 70 | + |
| 71 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |
| 74 | + |
| 75 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | +++ |
| 79 | +++ |
| 80 | +++ |
| 81 | +++ |
| 82 | +++ |
| 83 | +++ |
| 84 | +++ |
| 85 | +++ |
| 86 | +++ |
| 87 | +++ |
| 88 | +++ |
| 89 | +++ |
| 90 | +++ |

(continuación)

| EJEMPLO | $K_i-\sigma_i$ |
|----------------|----------------------------------|
| 91 | + |
| 92 | +++ |
| 93 | +++ |
| 94 | ++ |
| 95 | ++ |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula general (I):



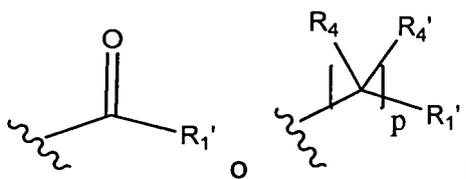
5

(I)

donde

R₁ es

10



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

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R_xR_x)-, -C(O)-, -O-, -C(O)NR₇-, -NR₇C(O)- o -C(O)O-;

15

20

donde R_x se selecciona entre halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₇;

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

25

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

30

R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido;

35

R₃ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

como alternativa, R₃ y R₃' pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

40

R₄ y R₄' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;

donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

como alternativa, R₅ y R_{5'} considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

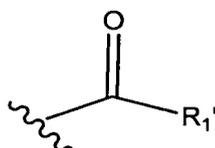
R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;

donde R₁₀ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

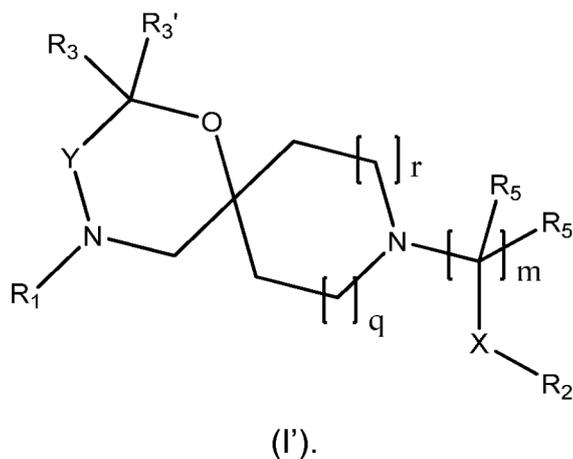
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes o uno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

aplicando las siguientes condiciones:

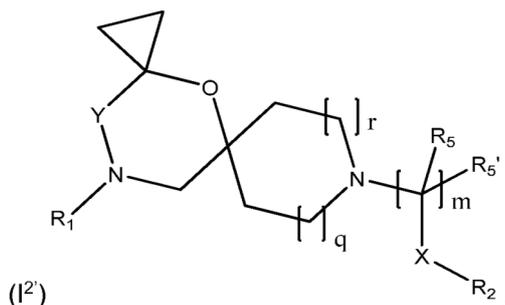
- q no es 1 cuando r es 1;
- cuando Y es -C(O)-, entonces R₁ no es .

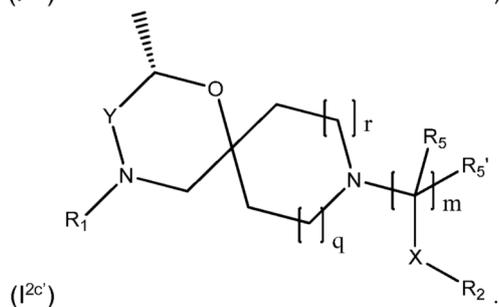
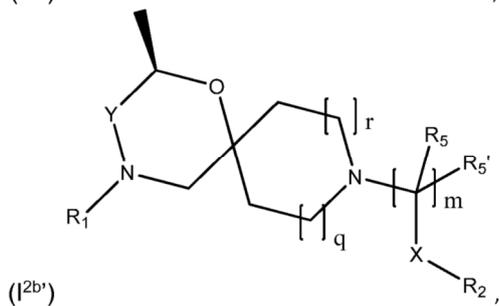
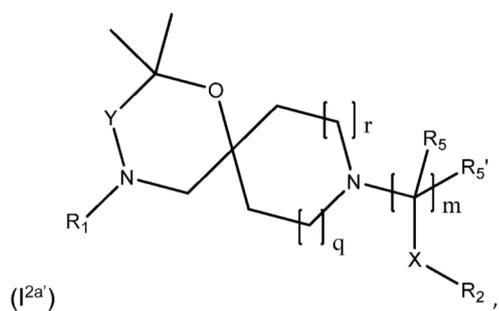


2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I')

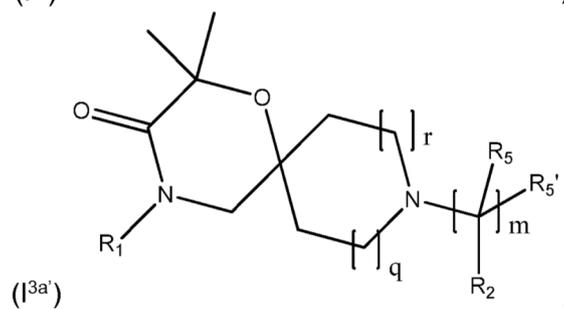
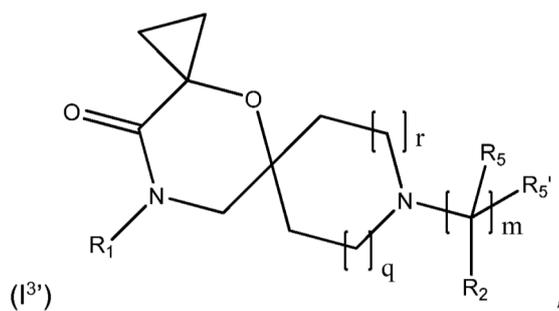


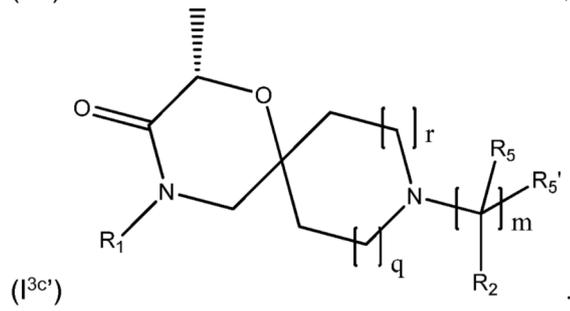
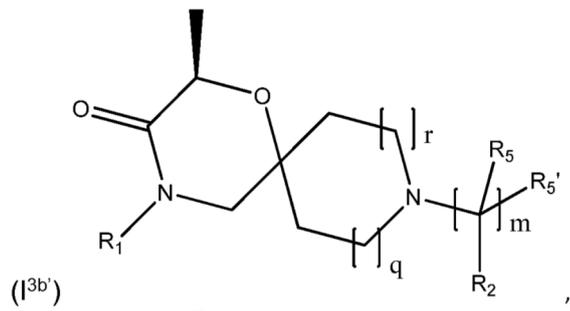
3. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I^{2'}), (I^{2a'}), (I^{2b'}) o (I^{2c'})



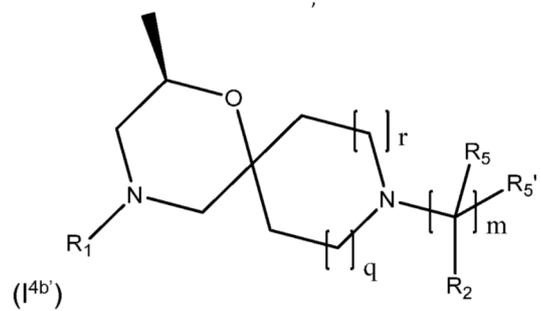
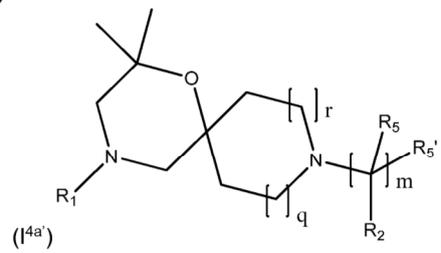
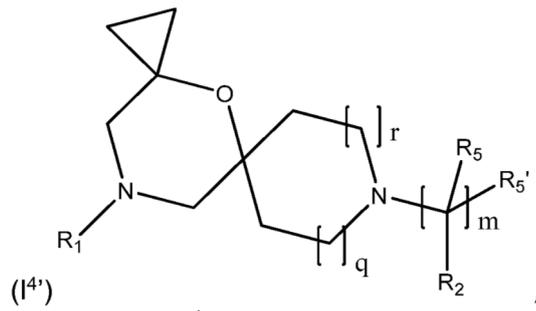


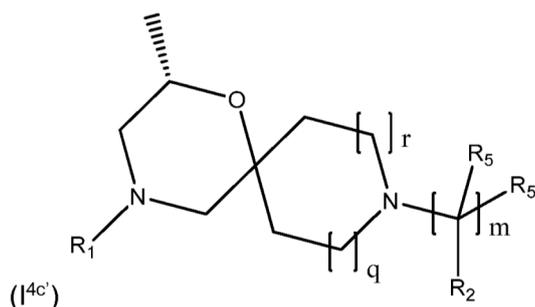
5 4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I³), (I^{3a'}), (I^{3b'}) o (I^{3c'})





5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I^{4'}), (I^{4a'}), (I^{4b'}) o (I^{4c'})





6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo sustituido o no sustituido, preferentemente etilo sustituido o no sustituido o preferentemente fenilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, preferentemente isopropilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido o fenilo sustituido o no sustituido.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R_3 y R_3' forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo sustituido o no sustituido, preferentemente cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, preferentemente ciclopropilo sustituido o no sustituido;

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto se selecciona entre la siguiente lista

- 12-etil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-7-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 13-etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 13-etil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona
- 10-etil-7-isopentil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona
- 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-fenil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 8-isopentil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 7-bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 7-bencil-10-etil-4-oxa-7,10-diazadiespiro[2.1.3.3]undecan-11-ona
- 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona
- 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 13-etil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano
- 7-bencil-12-etil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano
- 12-etil-7-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano
- 7-fenil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano
- 7-isopentil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadiespiro[2.1.5.3]tridecano
- 8-bencil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano
- 8-fenil-13-fenil-4-oxa-8,13-diazadiespiro[2.1.6.3]tetradecano.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto se selecciona del siguiente listado

| | |
|----|---|
| 23 | 7-bencil-12-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano |
| 24 | (7-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 25 | (7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 26 | (7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 27 | (8-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 28 | (8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 29 | (8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 30 | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 31 | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 32 | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 33 | 10-bencil-7-fenil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |

(continuación)

| | |
|----|---|
| 34 | (2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 35 | 10-etil-7-(2-isopropoxietil)-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-11-ona |
| 36 | (R)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 37 | (S)-8-etil-2-isopentil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 38 | (R)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 39 | (S)-8-etil-2-isobutil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 40 | (R)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 41 | (S)-2-isopentil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 42 | (R)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 43 | (S)-2-isobutil-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 44 | (S)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 45 | (R)-2-(3,3-dimetilbutil)-8-isopropil-6-metil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 46 | (2R,6S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 47 | (2R,6R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 48 | (2S,6S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 49 | (2S,6R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 50 | (9-(2-isopropoxietil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 55 | (7-bencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona |
| 56 | (8-bencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 57 | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 58 | 4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 59 | (2R,6S)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 60 | (2R,6R)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 61 | (2S,6S)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 62 | (2S,6R)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 63 | (2R,6S)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 64 | (2R,6R)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 65 | (2S,6S)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 66 | (2S,6R)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-3-ona |
| 67 | 4-(((2R,6S)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 68 | 4-(((2R,6R)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 69 | 4-(((2S,6S)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 70 | 4-(((2S,6R)-4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-9-il)metil)benzonitrilo |
| 71 | 8-bencil-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 72 | 8-(4-fluorobencil)-13-metil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 73 | 4-((13-metil-14-oxo-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-8-il)metil)benzonitrilo |
| 74 | (S)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 75 | (R)-8-etil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 76 | (S)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 77 | (R)-8-isopropil-6-metil-2-neopentil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-7-ona |
| 78 | 7,12-dibencil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 79 | 12-bencil-7-fenil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 80 | 12-bencil-7-isopentil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 81 | 12-bencil-7-isobutil-4-oxa-7,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano(*) |
| 82 | 8,13-dibencil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 83 | 13-bencil-8-fenil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 84 | 13-bencil-8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 85 | 13-bencil-8-isobutil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecano(*) |
| 86 | 9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 87 | 4-etil-2,2-dimetil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |

(continuación)

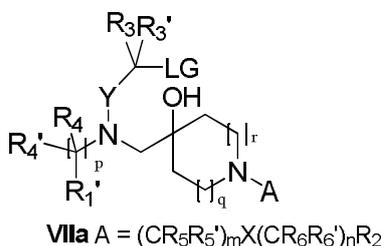
| | |
|----|--|
| 88 | 4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 89 | 4-etil-9-isobutil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecano |
| 90 | 10-bencil-7-fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecano |
| 91 | (7-Fenetil-4-oxa-7,10-diazadispiro[2.1.3.3]undecan-10-il)(fenil)metanona |
| 92 | (R)-8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 93 | (S)-8-bencil-13-etil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-14-ona |
| 94 | (R)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 95 | (S)-(2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto se selecciona del siguiente listado

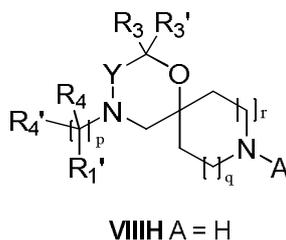
| | |
|----|--|
| 51 | ((2S,6R)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 52 | ((2S,6S)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 53 | ((2R,6R)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 54 | ((2R,6S)-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodecan-4-il)(fenil)metanona |
| 96 | (R)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |
| 97 | (S)-(8-isopentil-4-oxa-8,13-diazadispiro[2.1.6.3]tetradecan-13-il)(fenil)metanona |

5 12. Un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R₁ es -(CR₄R₄)_pR₁', dicho proceso comprende:

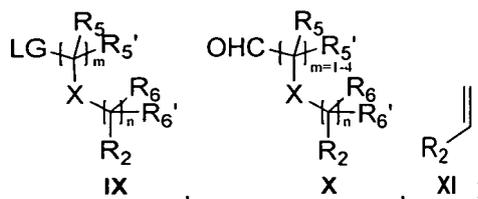
a) una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VIIA



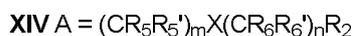
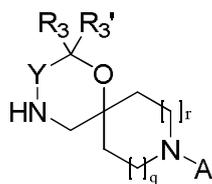
o
b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIA



con un compuesto de fórmulas IX, X o XI,

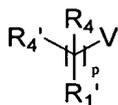


o
c1) cuando Y es CH₂, mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



con un compuesto de fórmula XV

5

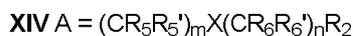
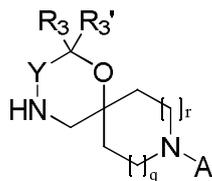


XV ,

donde el compuesto de Fórmula XV es un agente alquilante y V es un grupo saliente, o de manera alternativa, por la reacción de aminación reductora de un compuesto de la fórmula XIV con un compuesto de la fórmula XV, siendo el compuesto de la fórmula XV un aldehído y V es un grupo C(O)H;

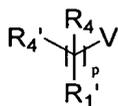
10

o
c2) cuando Y es C(O), mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



15

con un compuesto de fórmula XV



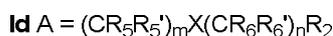
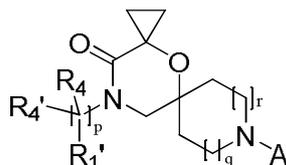
XV ,

siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente.

20

13. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula general (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R₁ es -(CR₄R₄')_pR₁', Y representa CO, y R₃ y R₃' considerados junto con el átomo de C conector forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id),

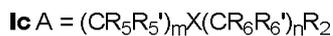
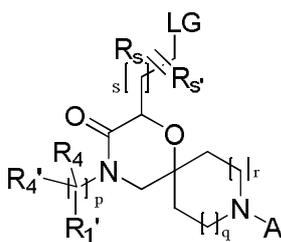
25



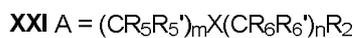
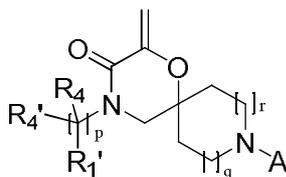
dicho proceso comprende

a) el tratamiento con una base fuerte de un compuesto de fórmula Ic donde R_s=R_s'=H y s=1

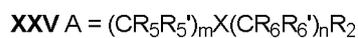
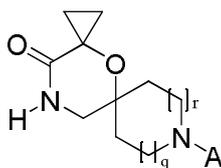
30



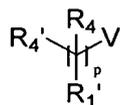
- o
5 b) una reacción de ciclopropanación de un compuesto de fórmula XXXI



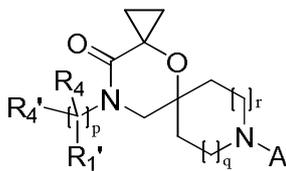
- o
10 c) la alquilación de un compuesto de fórmula XXV



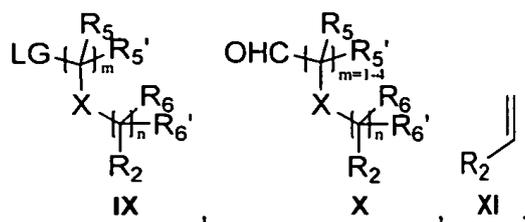
con un compuesto de fórmula XV



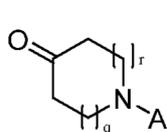
- 15 siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente;
o
20 d) la reacción de un compuesto de fórmula XIXH



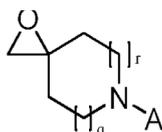
con un compuesto de fórmulas IX, X o XI,



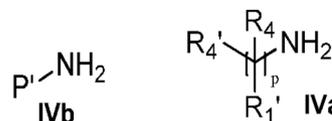
14. Uso de los compuestos de Fórmula II, IIP, III, IIIP, IVa, IVb, Vb, VbP, XII, XIIP, Va, VaP, VI, VIIb, VIIbP, XIII, XIIIIP, VIIa, VIIaP, XVI, XVII, XVIII, XIX, XIXP, XIXH, Ia, VIIIIP, VIIIH, XV, IX, X, XI, Ie, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, Ib, XVIIP, XVIIH, Ic, XVIIIIP, Id, XIXP, XIXH, XXIII, XIIIIP, XIIIH, XXV, XXVP, XXVH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, If, XXVIP, XXVIIH, XXVIIa, Ig, XXVIIIIP, XXVIIIH, XXVIIb, Ih, XXIXP, XXIXH, XXVIIc, Ib, XVIIIP, XVIIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIV, XXXIVP, XXXIVH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIH, XXXV, Ij, XXXVIP, XXXVIH, Ih, XXIXP, XXIXH, Ii, XXXP o XXXH,



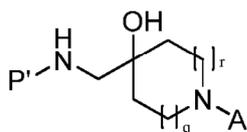
II A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
IIP A = P



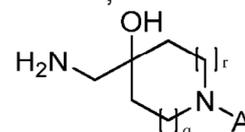
III A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
IIIP A = P



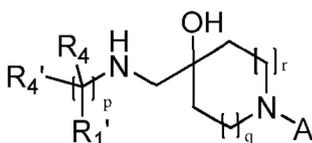
IVb , **IVa** ,



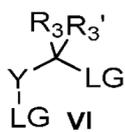
Vb A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VbP A = P



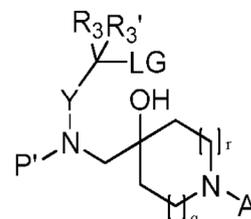
XII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIIP A = P



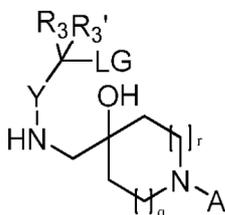
Va A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VaP A = P



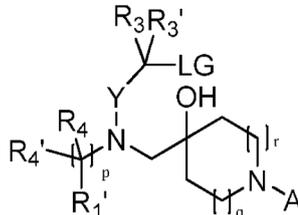
VI ,



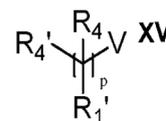
VIIb A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VIIbP A = P

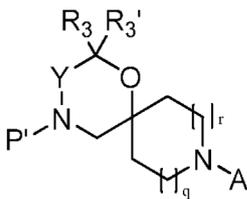


XIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIIIIP A = P

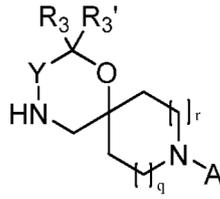


VIIa A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VIIaP A = P

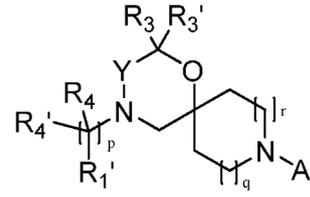




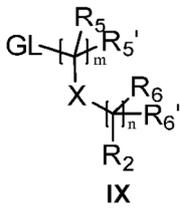
XVI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIP A = P
XVIH A = H



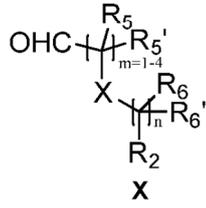
XIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIVP A = P
XIVH A = H



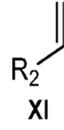
Ia A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
VIIIP A = P
VIIIH A = H



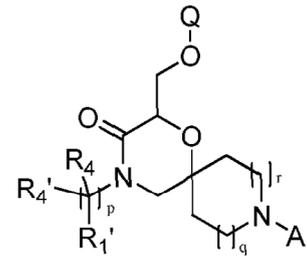
IX



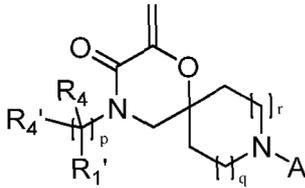
X



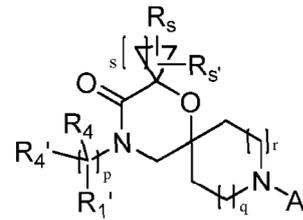
XI



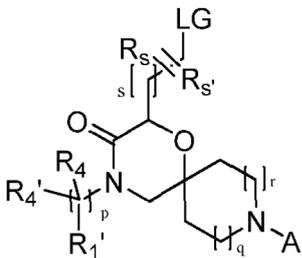
Ie A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXP A = P
XXH A = H



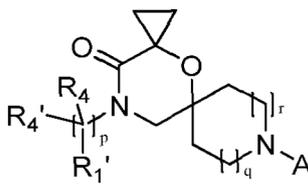
XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIP A = P
XXIH A = H



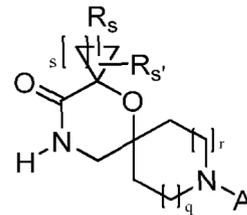
Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P
XVIIH A = H



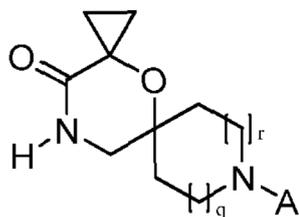
Ic A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P



Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIXP A = P
XIXH A = H



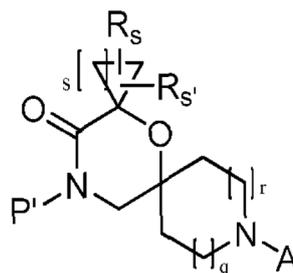
XXIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIIIP A = P
XXIIIH A = H



XXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVP A = P

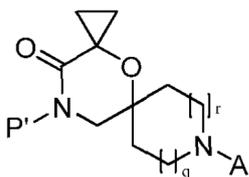
XXVH A = H



XXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXIIP A = P

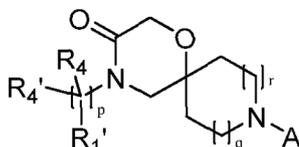
XXIIH A = H



XXIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXIVP A = P

XXIVH A = H



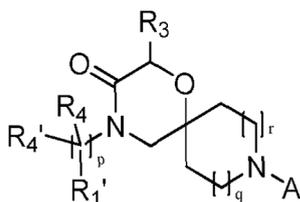
If A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVIP A = P

XXVIH A = H

R₃X'

XXVIIa



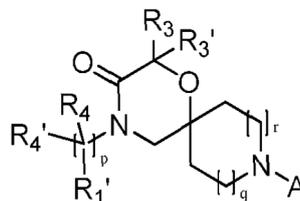
Ig A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVIIIP A = P

XXVIIH A = H

R₃X'

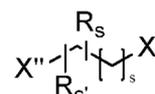
XXVIIb



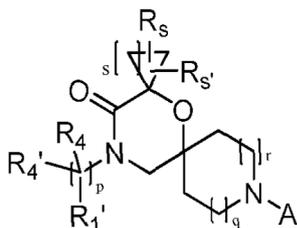
Ih A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXIXP A = P

XXIXH A = H



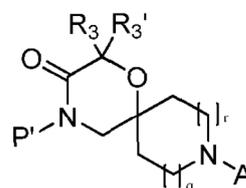
XXVIIc



Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XVIIP A = P

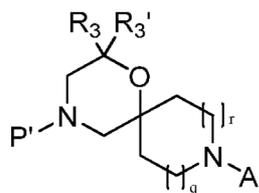
XVIH A = H



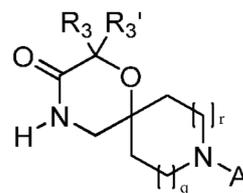
XXXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXXIIP A = P

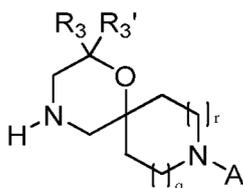
XXXIHH A = H



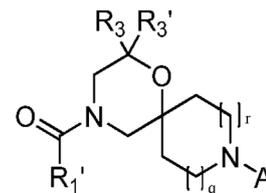
XXXIV A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
XXXIVP A = P
XXXIVH A = H



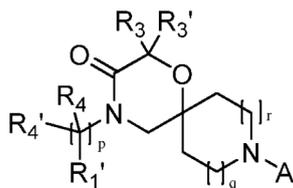
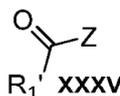
XXXI A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
XXXIP A = P
XXXIH A = H



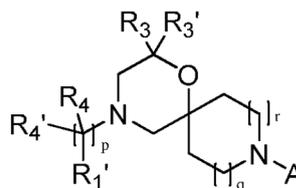
XXXIII A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
XXXIIIP A = P
XXXIIIH A = H



Ij A =
 (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXVIP A = P
XXXVIH A = H



Ii A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIXP A = P
XXIXH A = H



li A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXP A = P
XXXH A = H

5

para la preparación del compuesto de Fórmula (I) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15. Una composición farmacéutica porque comprende el compuesto de Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como medicamento.

15 17. Un compuesto de Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor, especialmente dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.