

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 801**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/10** (2006.01)

**A61K 31/5386** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016 PCT/EP2016/001741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017 WO17067663**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016 E 16784794 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3365345**

54 Título: **Compuestos oxazaespíricos con actividad contra el dolor**

30 Prioridad:

**23.10.2015 EP 15382522**

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

**19.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALMANSA-ROSALES, CARMEN y  
ALEGRET-MOLINA, CARLOS**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 794 801 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 oxazaespirícos con actividad contra el dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos oxazaespirícos con una afinidad por los receptores sigma, especialmente los receptores sigma-1 ( $\sigma_1$ ), 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 ( $\sigma$ ), 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 ( $\sigma_1$ ) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma-2 ( $\sigma_2$ ). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

35

El receptor  $\sigma_1$  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, antidepressiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor  $\sigma_1$  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  $\sigma_2$  también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (p. ej., sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  inducen apoptosis en líneas celulares tumorales mamarias resistentes a agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de los receptores  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  pueden evitar los efectos secundarios motores irreversibles provocados por los agentes neurolepticos típicos. De hecho, se ha observado que los antagonistas de los receptores  $\sigma_2$  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  $\sigma_2$  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 plasmáticos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos de los que se ha informado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *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 WO2012/125613 divulga amidas de morfolina y piperidina espirocíclica.

30 El documento WO97/30055 divulga derivados de espirocetal.

El documento WO2008/087512 divulga agonistas de morfolina de la dopamida.

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.

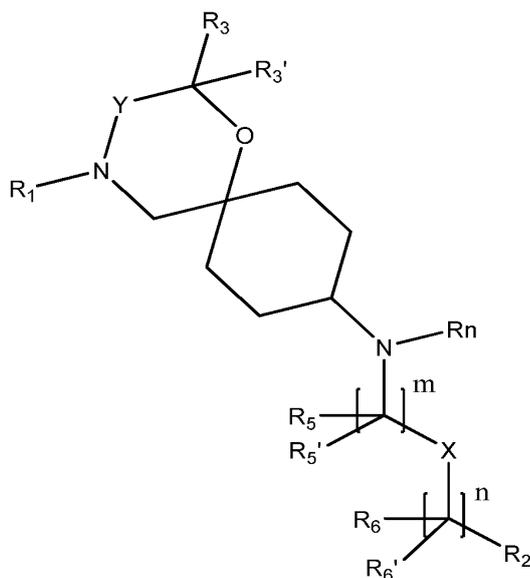
40 Sorprendentemente, se ha observado que los nuevos compuestos oxaazoespíricos de Fórmula general (I) muestran una afinidad selectiva por el receptor  $\sigma_1$  que oscila entre buena y excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos 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  $\sigma_1$ , una modalidad 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 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>n</sub>, X, Y, m y n son como se definen a continuación en la descripción detallada.

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

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

10 Y un objeto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I).

Finalmente, un objetivo de la invención es el uso de compuestos como un medicamento y más particularmente para el tratamiento del dolor y de las condiciones 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  $\sigma_1$ , una modalidad muy preferida es que el compuesto tenga una unión expresada como K<sub>i</sub> que sea preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

25

De manera ventajosa, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostrarían adicionalmente una o más de las siguientes funcionalidades; antagonismo del receptor  $\sigma_1$ . Sin embargo, cabe observar que las funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen en cuanto a su efecto en subfuncionalidades tales como agonismo parcial o agonismo inverso. Por lo tanto, las funcionalidades del compuesto han de considerarse con un ancho de banda relativamente amplio.

30

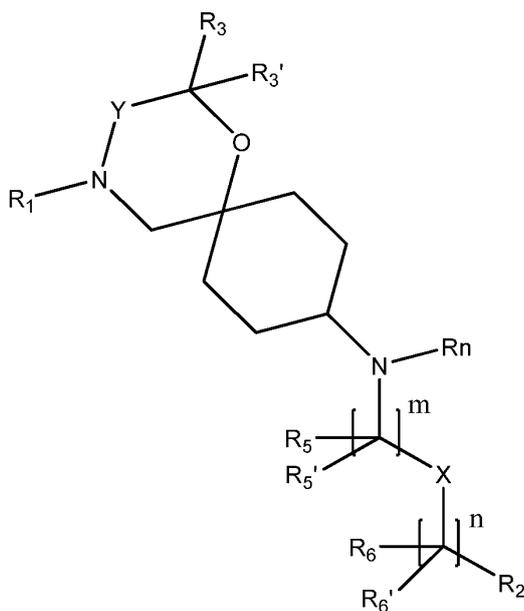
Un agonista bloquea o atenúa respuestas mediadas por agonista. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

35

Un agonista incrementa la actividad del receptor por arriba de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas completos, o agonistas parciales.

En un aspecto principal, la invención está orientada a un compuesto de la fórmula general (I).

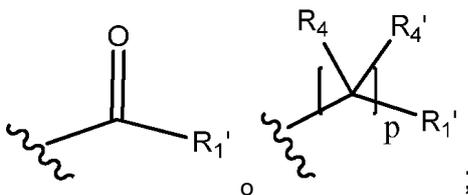
40 En un aspecto particular, la presente invención está orientada a compuestos de la fórmula general (I):



(I)

en donde:

5 R<sub>1</sub> es



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

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

p es 0, 1 o 2;

15 X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sub>7</sub>-, -NR<sub>7</sub>C(O)- o -C(O)O-;

en donde R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

20 R<sub>x</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

25 Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-;

R<sub>1</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

30 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

35 R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquiheterociclilo sustituido o no sustituido;

5 como alternativa,  $R_3$  y  $R_{3'}$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar 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 y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

10  $R_5$  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 y heterociclilo sustituido o no sustituido;

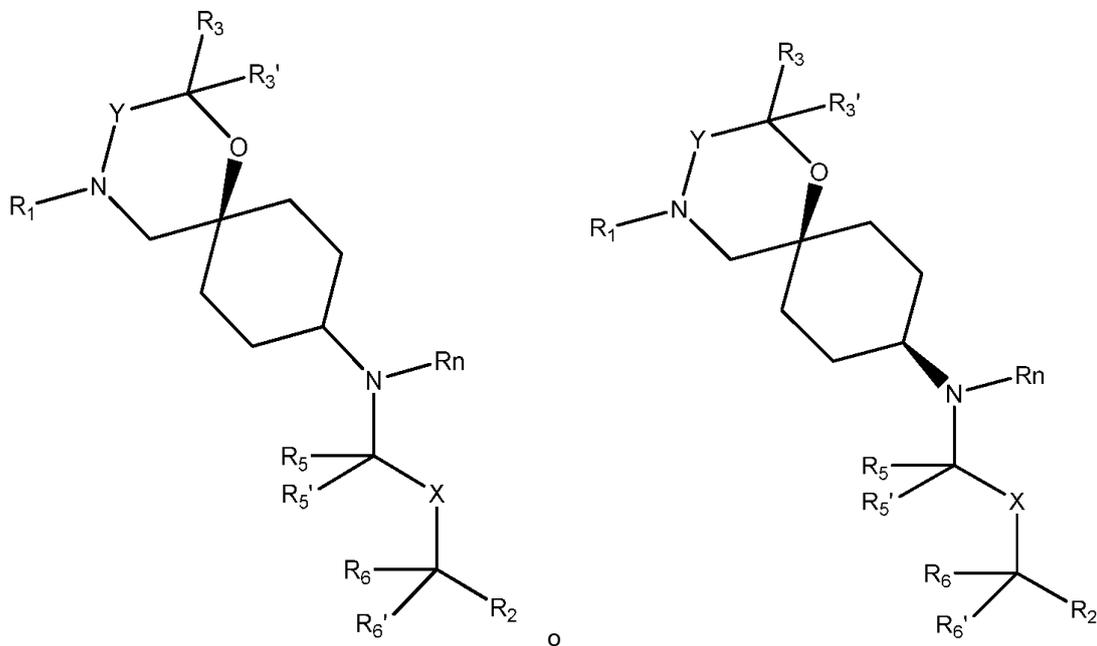
15 como alternativa,  $R_5$  y  $R_{5'}$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

20  $R_6$  y  $R_{6'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido,  $-CHOR_8$  y  $-C(O)OR_8$ ; 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;

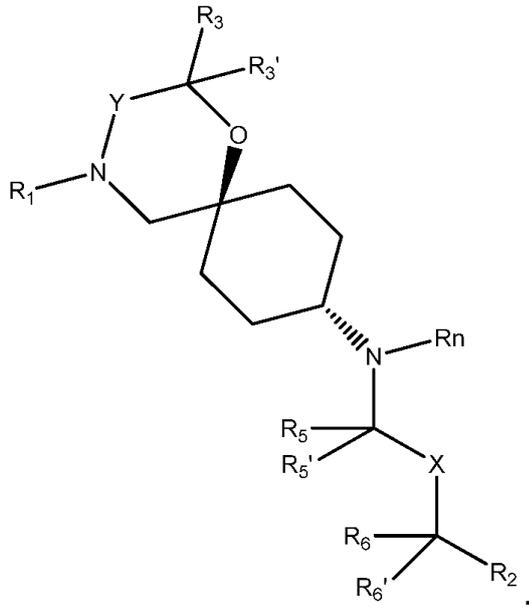
$R_n$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido.

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.

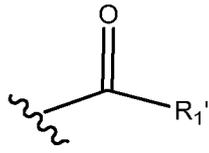
30 Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden adoptar, por ejemplo, la siguiente conformación estereoquímica:



35 o

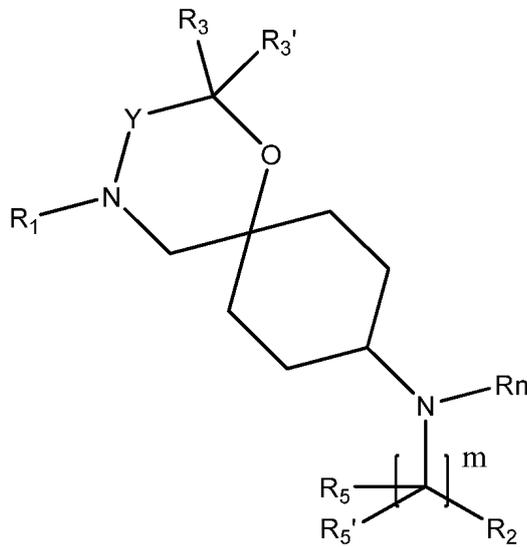


En una modalidad adicional, se aplica la siguiente condición:  
cuando Y es -C(O)-; entonces R<sub>1</sub> no es



5

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



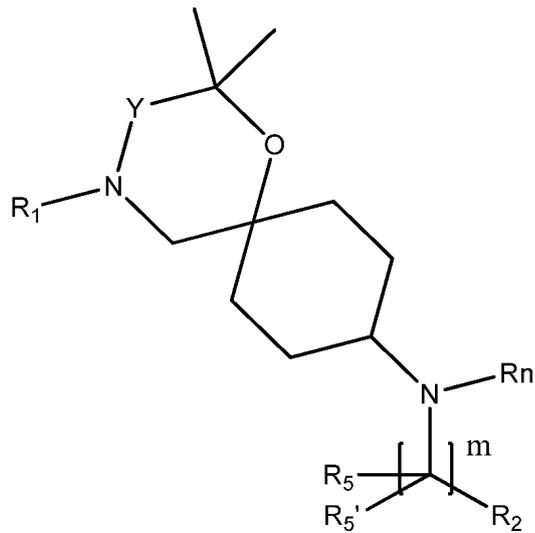
(I')

10

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, Y y m son como se definen en la descripción.

15

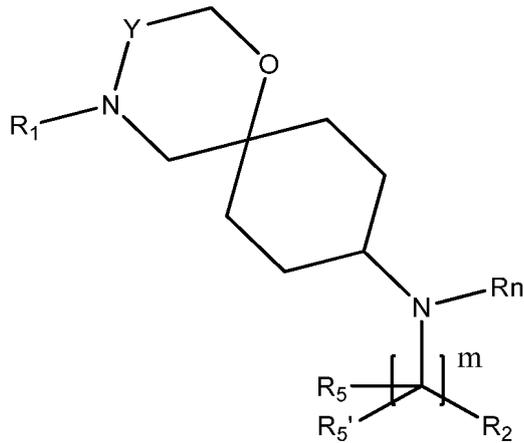
En otra modalidad, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I<sup>a</sup>)



(I<sup>a'</sup>)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, Y y m son como se definen en la descripción.

- 5 En una modalidad adicional, el compuesto de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I<sup>b'</sup>)

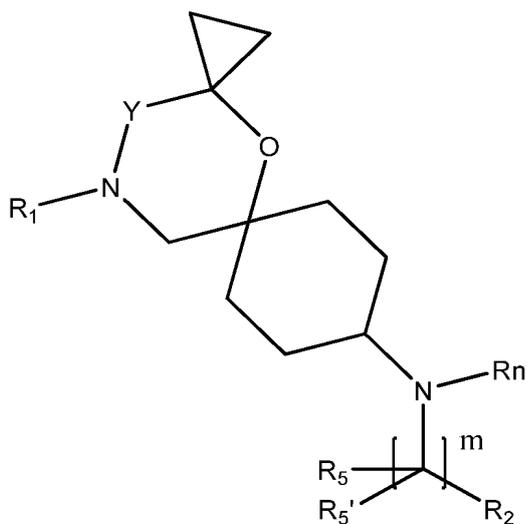


(I<sup>b'</sup>)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, Y y m son como se definen en la descripción.

10

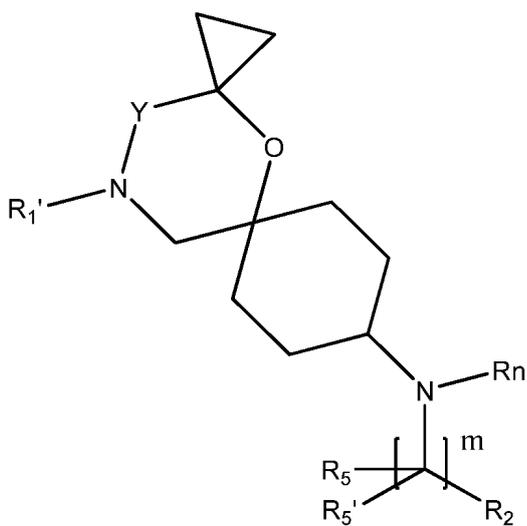
En otra modalidad, el compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) es un compuesto de la fórmula general (I<sup>2</sup>):



(I<sup>2'</sup>)

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, Y y m son como se define en la descripción.

- 5 En otra modalidad, los compuestos de la fórmula general (I) son compuestos de la fórmula general (I<sup>3'</sup>):



(I<sup>3'</sup>)

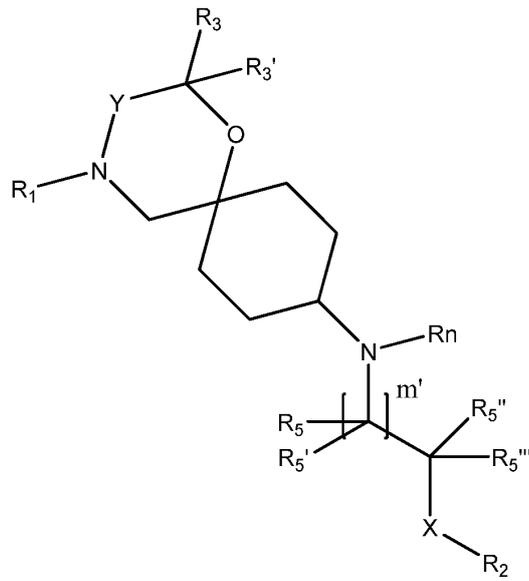
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, Y y m son como se define en la descripción.

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 R<sub>1</sub> a R<sub>14''''</sub> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> y R<sub>n</sub>, estos pueden ser idénticos o diferentes". Este enunciado se refleja en la siguiente Fórmula general (I<sup>4'</sup>) que se deriva de la Fórmula general (I) y queda

15

contemplada por esta.



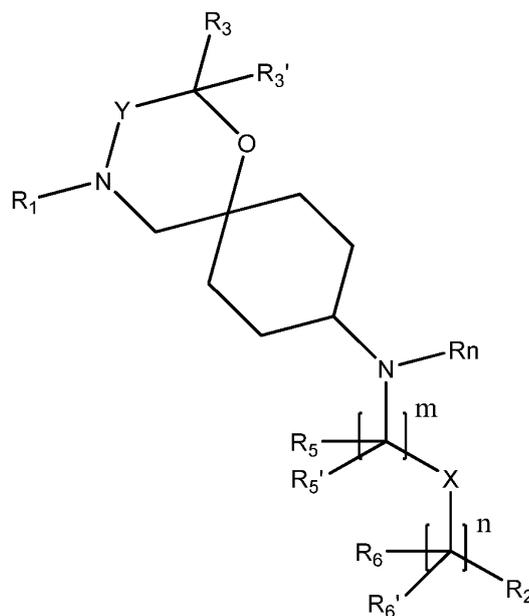
(I<sup>4</sup>)

5 donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, X e Y son como se definen en la descripción. Además, se añaden m' (que es 0 o 1), R<sub>5''</sub> y R<sub>5'''</sub>. Tal como se ha dicho anteriormente, este enunciado se refleja, por tanto, en que R<sub>5''</sub> y R<sub>5'''</sub> son o podrían ser o no diferentes de R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub>, y, por consiguiente, que m' sea 0 o 1 es el resultado natural de m (que es 1 o 2 en las Fórmulas generales (I), (I'), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>) o (I<sup>3</sup>)).

10 Esto mismo se podría aplicar *mutatis mutandis* a las Fórmulas generales como la Fórmula general (I) así como a las otras Fórmulas generales (I') a (I<sup>3</sup>) anteriores.

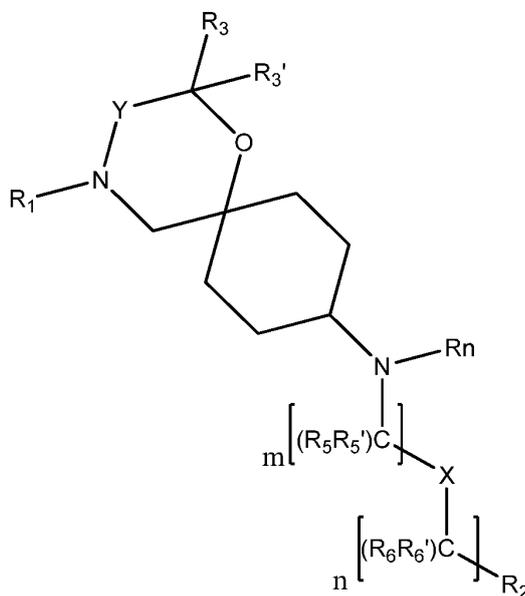
15 A efectos de claridad, todos los grupos y definiciones descritos en la descripción y referentes a compuestos de Fórmula general (I), también se aplican a compuestos de Fórmula general (I'), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>) o (I<sup>3</sup>), y también (I<sup>4</sup>), como también a la totalidad de los compuestos intermedios de síntesis, cuando dichos grupos están presentes en las fórmulas de Markush generales mencionadas, ya que los compuestos de Fórmula general (I'), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>) o (I<sup>4</sup>), están incluidos en la Fórmula general (I).

Por razones de claridad, la fórmula general de Markush (I):



(I)

es equivalente a



(IZ)

5 en donde solamente  $-C(R_5R_5')$  y  $-C(R_6R_6')$  se hallan incluidos entre los corchetes y m y n indican la cantidad de veces que se repiten  $-C(R_5R_5')$  y  $-C(R_6R_6')$ , respectivamente. Lo mismo regiría a las formulas de Markush (I'), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>) o (I<sup>4</sup>) y a la totalidad de los compuestos intermedios de síntesis.

10 Además, y por razones de claridad, también debe entenderse que naturalmente si m o n son 0, entonces X,  $-N(R_n)$  o  $R_2$  se hallan todavía presentes en las fórmulas generales de Markush (I), (I'), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>) o (I<sup>4</sup>) y en todos los compuestos intermedios de síntesis.

15 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 C<sub>1-2</sub> representa alquilo C<sub>1</sub> o C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> o C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> o C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> o C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> o C<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub> o C<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> o C<sub>10</sub>, y alquilo C<sub>1-18</sub> representa alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub> o C<sub>18</sub>. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también  $CHF_2$ ,  $CF_3$  o  $CH_2OH$ , etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "alquilo" se refiere a alquilo C<sub>1-8</sub> como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; 20 preferentemente se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a alquilo C<sub>1-4</sub> como metilo, etilo, propilo o butilo.

Se sobreentiende que el término "alquenilo" 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.,  $-CH=CH-CH_3$ . Los radicales alquenilo son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquenilo" se refiere a alquenilo C<sub>2-10</sub> o alquenilo C<sub>2-8</sub> como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alquenilo C<sub>2-6</sub> como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere a alquenilo C<sub>2-4</sub> como etileno, propileno o butileno.

35 Se sobreentiende que el término "alquinilo" 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.,  $-C=C-CH_3$  (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquinilo" se refiere a alquinilo C<sub>2-10</sub> o alquinilo C<sub>2-8</sub> como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquinilo C<sub>2-6</sub> como etino, propino, butino, pentino o hexino.

40 En conexión con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilcicloalquilo), alquenilo, alquinilo 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<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>m</sup>, -SR<sub>c</sub>, -S(O)R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, -OR<sub>c</sub>, -C(O)OR<sub>c</sub>, -CN, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, haloalquilo, haloalcoxi u -O(alquilo C<sub>1-6</sub>) que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de entre -OR<sub>c</sub> o halógeno (F, Cl, I, Br), estando R<sub>c</sub> representado por R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, (estando R<sub>c</sub> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>; estando R<sub>c</sub><sup>m</sup> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>; estando R<sub>c</sub><sup>m</sup> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>), estando R<sub>c</sub><sup>m</sup> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>) donde R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>m</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> y R<sub>n</sub> son como se han definido en la descripción, y donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>m</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> y R<sub>n</sub> en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

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-alquilo que esté sustituido estará sustituido con uno o más de entre halógeno (F, Cl, Br, I), -OR<sub>c</sub>, -CN, -NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>m</sup>, haloalquilo, haloalcoxi u -O(alquilo C<sub>1-6</sub>) que puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de entre -OR<sub>c</sub> o halógeno (F, Cl, I, Br), estando R<sub>c</sub> representado por R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, (estando R<sub>c</sub> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>; estando R<sub>c</sub><sup>m</sup> representado por R<sub>11</sub><sup>m</sup>, R<sub>12</sub><sup>m</sup>, R<sub>13</sub><sup>m</sup>), donde R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>m</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> y R<sub>n</sub> son como se han definido en la descripción, y donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>m</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub> y R<sub>n</sub> en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen 3 hidrógenos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF<sub>3</sub>, o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>.

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., -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>F, -CHCl<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-CHCl<sub>2</sub>. En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "haloalquilo" se refiere preferentemente a alquilo C<sub>1-4</sub> 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 -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>F, -CHCl<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>.

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., -OCH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> y -OCH<sub>2</sub>-CHCl<sub>2</sub>. En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "haloalquilo" se refiere preferentemente a -O(alquilo C<sub>1-4</sub>) 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 -OCH<sub>2</sub>Cl, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub> y -OCF<sub>3</sub>.

En el contexto de esta invención, se entiende que cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos saturados y no saturados (pero no aromáticos) (sin un heteroátomo en el anillo), que puede estar sustituido una o varias veces. Por otra parte, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> representa cicloalquilo C3- o C4, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> representa cicloalquilo C3-, C4- o C5, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> representa cicloalquilo C3-, C4-, C5- o C6, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> representa cicloalquilo C3-, C4-, C5-, C6- o C7, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> representa cicloalquilo C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o C8-, cicloalquilo C<sub>4-5</sub> representa cicloalquilo C4- o C5-, cicloalquilo C<sub>4-6</sub> representa cicloalquilo C4-, C5- o C6-, cicloalquilo C<sub>4-7</sub> representa cicloalquilo C5-, C6- o C7-, cicloalquilo C<sub>5-6</sub> representa a cicloalquilo C5 o C6, y cicloalquilo C<sub>5-7</sub> representa cicloalquilo C6- o C7-. Los ejemplos comprenden ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclopropimetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo. En el contexto de la presente invención, es preferible que cicloalquilo sea cicloalquilo C<sub>3-8</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo, o que sea cicloalquilo C<sub>3-7</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, o que sea cicloalquilo C<sub>3-6</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

Se entiende que arilo se refiere a sistemas de anillo mono o policíclicos de 5 a 18 miembros con por lo menos un anillo aromático aun en solamente uno de los anillos. Los ejemplos comprenden radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indenilo, 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar no sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Es muy preferible que en el contexto de esta invención arilo represente fenilo, naftilo o antraceno, preferentemente fenilo.

Se sobreentiende que un radical o grupo heterociclilo (también denominado heterociclilo posteriormente en la presente) se refiere a sistemas anulares heterocíclicos 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.

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.

Los subgrupos dentro de los heterociclos, tal y como se interpretan en la presente, incluyen heteroarilos y heterociclos no aromáticos.

- 5 – el heteroarilo (que es equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclos aromáticos) es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico 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  
10 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 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  
15 constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos, de los cuales uno o ambos anillos - 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, morfina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfina,  
20 tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

En el contexto de esta invención es preferible que heterociclilo se defina como un sistema anillo heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos saturados o insaturados de los que por lo menos un anillo  
25 contiene uno o más heteroátomos del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Es preferible que se trate de un sistema anillo mono o policíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos no saturados de los que por lo menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Los ejemplos preferidos de heterociclos incluyen oxetano, oxazepano, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3-  
30 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, morfina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofeno, indol, bencimidazol, pirrolo[2,3-b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano, oxetano y pirrolidina.

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

En conexión con heterociclos aromáticos (heteroarilos), heterociclos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando  
40 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 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  
45 menos un arilo cíclico. Si ningún arilo está presente, entonces el sistema anular se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

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 C<sub>1-6</sub> (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 otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilarilo se refiere a bencilo (es decir, -CH<sub>2</sub>-  
50 fenilo).

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 C<sub>1-6</sub> (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 otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilheterociclilo se refiere a -CH<sub>2</sub>-piridina.  
55

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C<sub>1-6</sub> (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 "alquilocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está  
60 conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilocicloalquilo se refiere a -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

Es preferible que el arilo sea un arilo monocíclico. Es más preferible que el arilo sea un arilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. Es más preferible aun que el arilo sea un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

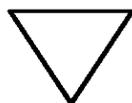
- 5 Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico. Es más preferible que el heteroarilo sea un heteroarilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. es más preferible aun que el heteroarilo sea un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

- 10 Es preferible que el heterociclilo no aromático sea un heterociclilo no aromático monocíclico. es más preferible que el heterociclilo no aromático no aromático sea un heterociclilo no aromático monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros. Es más preferible aun que el heterociclilo no aromático sea un heterociclilo no aromático de 5 o 6 miembros.

- 15 Es preferible que el cicloalquilo sea un cicloalquilo monocíclico. Es más preferible que el cicloalquilo sea un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 6 miembros. Es más preferible aun que el cicloalquilo sea un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros.

- 20 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),  $-R_c-OR_c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_cR_c''$ ,  $-C(O)OR_c$ ,  $NR_cC(O)R_c$ ,  $-C(O)NR_cR_c$ ,  $-NR_cS(O)_2R_c$ ,  $=O$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-NR_cC(O)NR_cR_c'$ ,  $-S(O)_2NR_cR_c'$ ,  $-NR_cS(O)_2NR_cR_c''$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_c$ ,  $-S(O)R_c$ ,  $-S(O)_2R_c$  o  $C(CH_3)OR_c$ ;  $NR_cR_c'''$ , siendo  $R_c$ ,  $R_c'$ ,  $R_c''$  y  $R_c'''$  independientemente H o un alquilo  $C_{1-6}$  saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo  $C_{1-6}$  saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un  $-O$ -(alquilo  $C_{1-6}$ -) (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un  $-S$ -(alquilo  $C_{1-6}$ -) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo  $-C(O)$ -(alquilo  $C_{1-6}$ ) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo  $-C(O)-O$ -(alquilo  $C_{1-6}$ -) 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  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  o  $R_{14}$ , (siendo  $R_c'$  uno de entre  $R_{11}'$ ,  $R_{12}'$  o  $R_{14}'$ ; siendo  $R_c''$  uno de entre  $R_{11}''$ ,  $R_{12}''$  o  $R_{14}''$ ; siendo  $R_c'''$  uno de entre  $R_{11}'''$ ,  $R_{12}'''$  o  $R_{14}'''$ ); donde  $R_1$  a  $R_{14}'''$  y  $R_x$ ,  $R_x'$  y  $R_n$  son como se han definido en la descripción, y donde, cuando hay diferentes radicales  $R_1$  a  $R_{14}'''$  y  $R_x$ ,  $R_x'$  y  $R_n$  presentes simultáneamente en la Fórmula I, estos pueden ser idénticos o diferentes.

- 35 Más preferiblemente, en conexión con arilo (que incluye alquil arilo), cicloalquilo (que incluye alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquil-heterociclilo), "sustituido" se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido, está sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) con uno o más halógenos (F, Cl, Br, I)  $-R_c-OR_c$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_cR_c''$ ,  $NR_cC(O)R_c$ ,  $-NR_cS(O)_2R_c$ ,  $=O$ , haloalquilo, haloalcoxi o  $C(CH_3)OR_c$ ; estando  $-OalquiloC_{1-4}$  sin sustituir o sustituido con uno o más de  $OR_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br),  $-CN$  o estando el alquilo  $C_{1-4}$  sin sustituir o sustituido con uno o más de  $OR_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $R_c$  uno de  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  o  $R_{14}$  (siendo  $R_c'$  uno de  $R_{11}'$ ,  $R_{12}'$  o  $R_{14}'$ ; siendo  $R_c''$  uno de  $R_{11}''$ ,  $R_{12}''$  o  $R_{14}''$ ; siendo  $R_c'''$  uno de  $R_{11}'''$ ,  $R_{12}'''$  o  $R_{14}'''$ ); donde  $R_1$  a  $R_{14}'''$  y  $R_x$ ,  $R_x'$  y  $R_n$  son como se han definido en la descripción y donde cuando hay diferentes radicales  $R_1$  a  $R_{14}'''$  y  $R_x$ ,  $R_x'$  y  $R_n$  presentes simultáneamente en la Fórmula 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



- 50  $u = O$ .

- 55 Un sistema anillo es un sistema consistente en por lo menos un anillo de átomos conectados pero que también incluye sistema en los que uno o más anillos de átomos conectados están unidos con "unión", lo que significa que los respectivos anillos están compartiendo uno (tal como una estructura espiro), siendo dos o más átomos un miembro o miembros de ambos anillos unidos.

- 60 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 sobrentender 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.

- 5 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.
- 10 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 NH<sub>4</sub>, pero en particular las sales (mono)- o (di)sódicas, (mono)- o (di)potásicas, magnésicas o cálcicas.

- 15 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.

- 30 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 sobrentender 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.

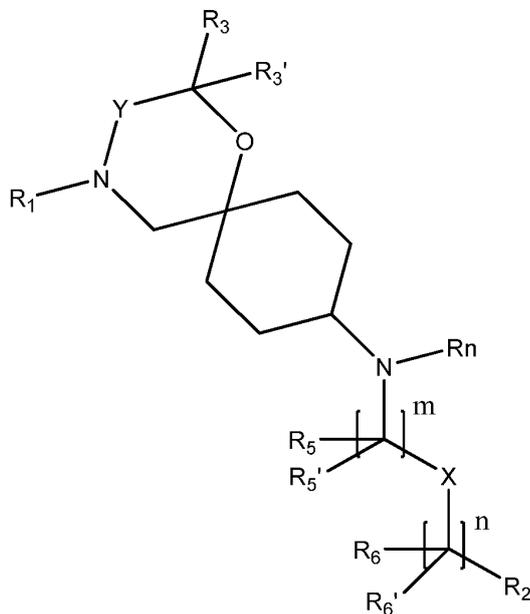
- 40 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más 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).

- 50 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un N-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención tal como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I arriba definida también se halla dentro de los alcances de la invención.

- 55 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 <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en <sup>15</sup>N quedan contemplados por el alcance de esta invención.

- 60 Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales o solvatos de los compuestos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. La expresión "forma farmacéuticamente aceptable" quiere decir que, *inter alia*, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y sin incluir ningún material 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 modalidad 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 otra modalidad el compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I):

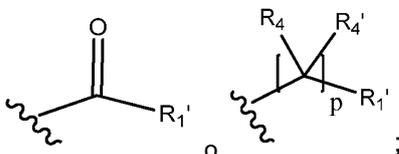


(I)

5

es un compuesto en el que:

R<sub>1</sub> es



10

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

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

15

p es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sub>7</sub>-, -NR<sub>7</sub>C(O)- o -C(O)O-;

20

donde R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>x</sub> se selecciona hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

25

R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-;

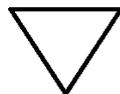
30

R<sub>1</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

35

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclo en R<sub>1</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'', NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>', -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>' y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>11</sub>;

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



5

$u = O$ ;

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

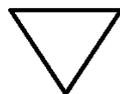
donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  no sustituido;

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

20  $R_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  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;

25 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



30

$u = O$ ;

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

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

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

45  $R_3$  y  $R_3'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquiheterociclilo sustituido o no sustituido;

como alternativa,  $R_3$  y  $R_3'$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

50

$R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

55  $R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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;

60

$R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido,

alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CHOR<sub>8</sub> y -C(O)OR<sub>8</sub>; donde R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

5 R<sub>n</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido;

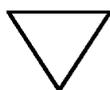
el alquilo, alqueno o alqueno, distinto de los definidos en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR<sub>13</sub>R<sub>13'''</sub>;

10 donde R<sub>13</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido;

R<sub>13'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

15 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo, distinto de los definidos en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

20 además, donde el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distinto de los definidos en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, también puede estar sustituido con



25 u =O;

30 donde R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

y donde R<sub>14'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

35 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.

40 En una modalidad 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.

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

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.

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

p es 0, 1 o 2;

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

donde

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

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde

X es un enlace;

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

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

X es  $-C(R_xR_x)-$ ;

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

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

X es  $-O-$ ;

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.

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

X es  $C=O$ ;

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.

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

X es  $-C(O)NR_7-$ ;

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

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

X es  $-NR_7C(O)-$ ;

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.

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

X es  $-C(O)O-$ ;

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.

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

Y es  $-CH_2-$  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.

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

Y es -CH<sub>2</sub>-;

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.

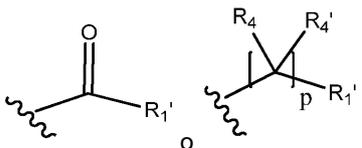
15 En una modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

Y es -C(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 una modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

25 R<sub>1</sub> es



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

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

R<sub>1</sub>' se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

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

R<sub>1</sub>' se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, y arilo 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 modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

55 R<sub>1</sub>' se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> 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.

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

donde

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y 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 modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y arilo 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 modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

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

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

30 R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquicicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo 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 modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquicicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo 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.

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

R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, y alquino C<sub>2-6</sub> 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 una modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido;

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

$R_3$  y  $R_3$  tomados conjuntamente con el correspondiente átomo C conectante pueden formar un cicloalquilo 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 modalidad adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_4$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido y alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

- 20 En una modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_5$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido y alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

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

- 30  $R_5$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  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.

- 35 En una modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_5$  y  $R_5$  tomados conjuntamente con el átomo C conectante pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

- 45 En una modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_5$  y  $R_5$  tomados conjuntamente con el átomo C conectante pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido, m es 1, X es un enlace, n es 0 y  $R_2$  es hidrógeno;

- 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 modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_5$  y  $R_5$  tomados conjuntamente con el átomo C conectante pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo 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 modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

- 65  $R_5$  y  $R_5$  tomados conjuntamente con el átomo C conectante pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, m es 1, X es un enlace, n es 0 y  $R_2$  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 una modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí seleccionados entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  alquenilo  $C_{1-6}$  alquinilo  $C_{1-6}$ ,  $-CHOR_8$  y  $-C(O)O_8$ ;

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 modalidad preferida el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí seleccionados 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;

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

$R_6$  y  $R_6'$  son independientemente entre sí seleccionados entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  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 modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

35  $R_7$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

40 En otra modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto 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;

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

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

55 y en donde  $R_{11}'''$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  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.

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

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

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.

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

R<sub>11''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, y -Boc;

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

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

15 R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido;

y en donde R<sub>12'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> 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 modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

25 R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> 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

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

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

35 R<sub>12''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> 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

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

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

45 R<sub>13</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido; R<sub>13'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> 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

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

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

55 R<sub>13</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> 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 otra modalidad preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto donde

60 R<sub>13'''</sub> se selecciona entre hidrógeno alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

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

- 5 R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclo no sustituido ; y en donde R<sub>14'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc  
 10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 15 R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclo 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  
 20 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 25 y en donde R<sub>14'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> 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  
 30 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 35 donde R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido; R<sub>x'</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o 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.

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

- 45 donde R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> 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  
 50 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 55 donde R<sub>x'</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> 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  
 60 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

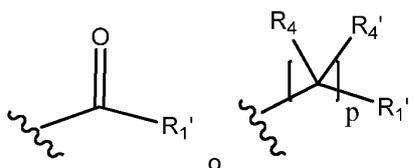
- 65 R<sub>n</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla 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 otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde

5  $R_n$  se selecciona entre hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$  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.

10 En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde  $R_1$  es



15  $m$  es 1, 2, 3, 4 o 5;  
 $n$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 $p$  es 0, 1 o 2;  
 20  $Y$  es  $-CH_2-$  o  $-C(O)-$ ;  
 $X$  es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR_{7-}$ ,  $-NR_7C(O)-$  o  $-C(O)O-$ ;  
 $R_{1'}$  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;

25 en donde 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 metilo o etilo;  
 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;  
 y/o el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo;

35 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  
 40 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;

45 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;  
 y/o

50  $R_2$  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;

55 donde 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 o isobutilo;

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

60 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 o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es

fenilo;

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 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

el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> 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

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

el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

donde

el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

y/o

R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

como alternativa, R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

donde

- el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C<sub>1-6</sub> es metilo;  
y/o
- 5 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;  
y/o
- 10 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
- 20 el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;  
y/o
- R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CHOR<sub>8</sub> y -C(O)OR<sub>8</sub>;  
25 donde
- el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C<sub>1-6</sub> es metilo;  
y/o
- 30 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;  
y/o
- R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;  
35 donde
- el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
y/o
- 40 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;  
y/o
- R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;  
45 donde
- el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
y/o
- 50 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;  
y/o
- R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub> y R<sub>11''</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;  
55 y donde R<sub>11'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;  
donde el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
y/o
- 60 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;  
y/o
- R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;  
65 y donde R<sub>12'''</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no

- sustituido y -Boc;  
 donde  
 el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 5 y/o  
 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
 y/o  
 el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 10 R<sub>13</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;  
 R<sub>13</sub><sup>''</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;  
 donde  
 el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
- 15 metilpropilo;  
 y/o  
 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
 y/o  
 el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 20 R<sub>14</sub>, R<sub>14</sub><sup>'</sup> y R<sub>14</sub><sup>''</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterocicilo no sustituido;  
 y donde R<sub>14</sub><sup>''</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;
- 25 donde  
 el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
 y/o  
 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 30 y/o  
 el alquino C<sub>2-6</sub> 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;
- 35 y/o  
 el heterocicilo 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;
- 40 y/o  
 el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 45 y/o  
 R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;
- 50 donde  
 el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
 y/o  
 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 55 y/o  
 el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 60 R<sub>x</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;  
 donde  
 el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 65 y/o  
 el alqueno C<sub>2-6</sub> 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  
 $R_n$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;  
donde
- 5 el alquilo  $C_{1-6}$  se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; preferentemente el alquilo  $C_{1-6}$  es metilo;  
y/o  
el alqueno  $C_{2-6}$  se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- 10 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.
- 15 En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_1$  según se ha definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención,  
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 metilo o etilo;
- 20 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;  
y/o
- 25 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo;  
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
- 30 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,
- 35 quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;  
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.
- 45 En otra modalidad 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 modalidades de la presente invención,  
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 o isobutilo;
- 50 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;  
y/o
- 55 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo;  
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
- 60 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;

y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

- 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> según se han definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

- 15 el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> 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

- 20 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

- 30 el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

- 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 otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> según se han definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, siendo preferible que el alquilo C<sub>1-6</sub> sea metilo;

y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

- 45 y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> 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

- 50 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

- 60 el cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

- 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que  $R_3$  y  $R_{3'}$  son metilo.

5 En otra modalidad preferida de la invención da la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que  $R_3$  y  $R_{3'}$  son hidrógeno.

10 En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_4$  y  $R_{4'}$  según se han definido en cualquiera de las modalidades 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

20 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.

En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_5$  y  $R_{5'}$  según se han definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención,

25 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 metilo;

y/o

30 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;

35 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 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;

40 y/o

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

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.

En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_6$  y  $R_{6'}$  según se han definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención,

50 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 metilo;

y/o

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

y/o

60 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.

En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_7$  según se ha definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención,

65 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  
 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_8$  según se ha definido en cualquiera de las modalidades 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;  
 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en la que  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  son como se define en cualquiera de las modalidades 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
- 25 el alqueno  $C_{2-6}$  se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
 y/o
- 30 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 modalidad 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 modalidades 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 modalidad 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 modalidades 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
- 55 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 modalidad 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 modalidades 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
- 65

- 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  
5 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto  
10 donde en  $R_{13}$  y  $R_{13''}$  según se han definido en cualquiera de las modalidades 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;  
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un  
racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o  
20 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos  
correspondientes.
- En otra modalidad 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 modalidades de la presente invención,  
25 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  
30 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;  
y/o  
el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al  
35 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,  
40 morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina,  
quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina,  
benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;  
y/o  
el cicloalquilo es cicloalquilo  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo;  
preferentemente es cicloalquilo  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más  
45 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  
50 correspondientes.
- En otra modalidad 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 modalidades de la presente invención,  
55 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  
60 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.
- En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto,  
65 donde en  $R_n$  según se ha definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención,  
el alquilo  $C_{1-6}$  se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-

metilpropilo, preferentemente el alquilo C<sub>1-6</sub> es metilo;

y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

- 5 el alquino C<sub>2-6</sub> 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>x</sub> según se ha definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

15 y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;

- 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>x</sub> según se ha definido en cualquiera de las modalidades de la presente invención, el alquilo C<sub>1-6</sub> se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

el alqueno C<sub>2-6</sub> se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

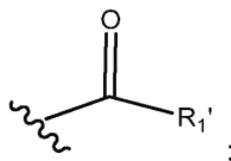
30 y/o

el alquino C<sub>2-6</sub> 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que

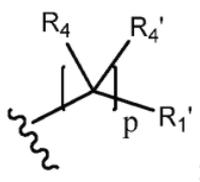
R<sub>1</sub> es



- 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 otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que

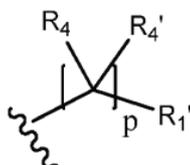
50 R<sub>1</sub> es



- 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.

5 En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que  $R_1$  es



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

15 En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con cualquiera de las fórmulas generales (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>) o (I<sup>4</sup>), el compuesto es un compuesto en el que:  $R_1$  es

20

The diagram is identical to the one above, showing a central carbon atom with four bonds: a wavy line (down-left),  $R_4$  (up-left),  $R_4'$  (up-right), and  $R_1'$  (down-right). A small letter 'p' is positioned below the  $R_1'$  bond.

y opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que:  $n$  es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; es preferible que  $n$  sea 0, 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.

40 En otra modalidad de la invención de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en el que:  $m$  es 1, 2, 3, 4 o 5; es preferible que  $m$  sea 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.

45 En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) el compuesto es un compuesto donde  $p$  es 0, 1 o 2, y es preferible que  $p$  sea 0 o 1; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde  $X$  es un enlace;  $-C(R_xR_x)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR_7-$ ,  $-NR_7C(O)-$  o  $-C(O)O-$ ; es preferible que  $X$  sea un enlace; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un

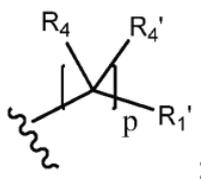
racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un compuesto donde  
 Y es -CH<sub>2</sub>- 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  
 10 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

- 15 X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sub>7</sub>-, -NR<sub>7</sub>C(O)- o -C(O)O-; es preferible que X sea un enlace; y/o  
 m es 1, 2, 3, 4 o 5; preferiblemente m es 1 o 2; y/o  
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; preferiblemente n es 0, y11  
 p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;  
 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.

- En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), se trata de un  
 25 compuesto donde  
 R<sub>1</sub> es



- 30 m es 1 o 2;  
 n es 0;  
 p es 0 o 1;  
 X es un enlace;  
 Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-;  
 35 R<sub>1</sub>' se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;  
 R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' considerados junto con el átomo de C conector forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;  
 40 R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' son hidrógeno;  
 R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido;  
 R<sub>n</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> 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  
 45 diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Preferentemente, en esta modalidad anterior rige lo siguiente:

- 50 donde dicho arilo en R<sub>1</sub>', si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'', NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>', -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'', -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'' y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>11</sub>;  
 55 donde el alquilo en R<sub>1</sub>', si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR<sub>11</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'';  
 donde R<sub>11</sub>, R<sub>11</sub>' y R<sub>11</sub>'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;  
 60

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

y/o

5 donde dicho arilo 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  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

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



15  $u = O$ ;

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

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

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

y/o

30 el alquilo, alquileo 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  $-NR_{13}R_{13''}$ ;

donde  $R_{13}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  no sustituido;

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

40 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  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

45 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

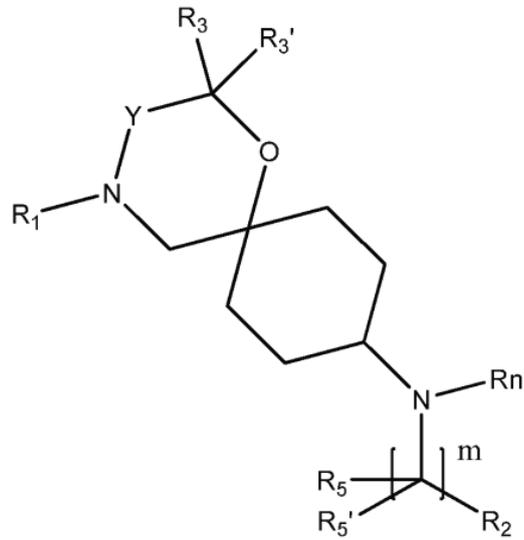


$u = O$ ;

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

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

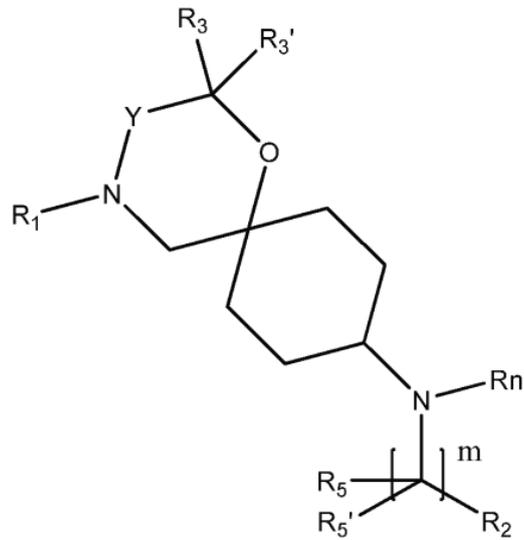
En otra modalidad preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I')



(I),

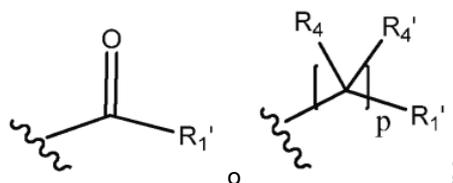
donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>n</sub>, m e Y son como se describen anteriormente o como se describen a continuación.

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



(I'),

- 10 donde  
R<sub>1</sub> es



- 15 m es 1, 2, 3, 4 o 5;  
p es 0, 1 o 2;  
Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-;  
X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sub>7</sub>-, -NR<sub>7</sub>C(O)- o -C(O)O-;

donde  $R_x$  se selecciona entre halógeno,  $-OR_7$ , 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;

5  $R_x$  se selecciona hidrógeno, halógeno, 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;

$R_7$  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;

10  $R_{1'}$  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;

$R_2$  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;

15  $R_3$  y  $R_{3'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo arilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquilo heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 como alternativa,  $R_3$  y  $R_{3'}$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

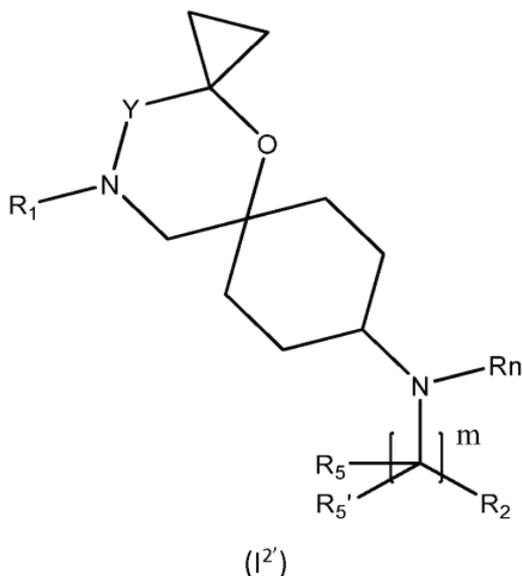
$R_4$  y  $R_{4'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_5$  y  $R_{5'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

25 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;

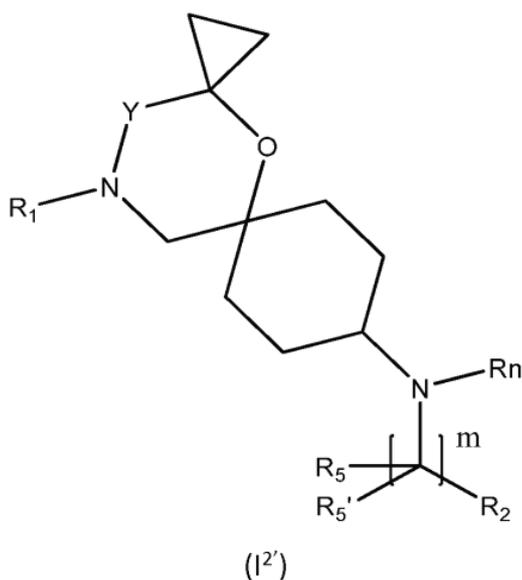
$R_n$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de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

35 En una modalidad preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I<sup>2</sup>),

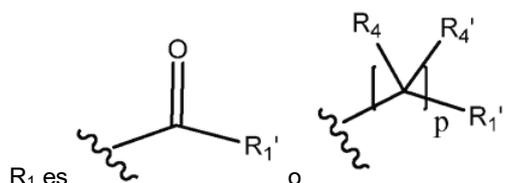


donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_{5'}$ ,  $R_n$ ,  $m$  e  $Y$  son como se describen anteriormente o como se describen a continuación.

40 En una modalidad preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I<sup>2</sup>),



donde



5

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

$p$  es 0, 1 o 2;

10

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

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

15

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

$R_x$  se selecciona entre hidrógeno, halógeno, 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;

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;

$R_2$  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;

30

$R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

35

$R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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;

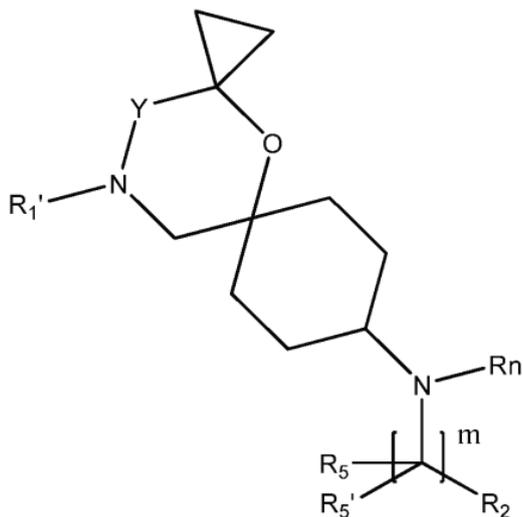
40

$R_n$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  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.

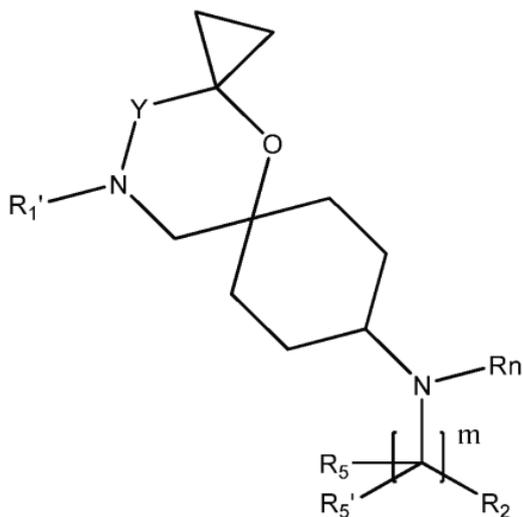
10 En una modalidad preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I<sup>3</sup>),



(I<sup>3</sup>),

donde R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>n</sub>, m e Y son como se describen anteriormente o como se describen a continuación.

15 En una modalidad preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de Fórmula (I<sup>3</sup>),



(I<sup>3</sup>),

20 donde

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

p es 0, 1 o 2;

Y es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

X es un enlace  $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_x)-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ ,  $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ;

5 donde  $\text{R}_x$  se selecciona entre halógeno,  $-\text{OR}_7$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

10  $\text{R}_x$  se selecciona hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$\text{R}_7$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

15  $\text{R}_1$  se selecciona entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

20  $\text{R}_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_4'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

25  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_5'$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

30 como alternativa,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_5'$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterociclo sustituido o no sustituido;

$\text{R}_n$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $\text{C}_{1-6}$  no sustituido y alquino  $\text{C}_{1-6}$  no sustituido;

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

40 En una modalidad preferida:

$\text{R}_1$  es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre etilo y fenilo.

En una modalidad preferida

45  $\text{R}_1'$  es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre metilo, etilo y fenilo.

En una modalidad preferida

50  $\text{R}_2$  es hidrógeno, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre isopropilo, isobutilo y fenilo; más preferentemente hidrógeno o un grupo no sustituido seleccionado entre isopropilo, isobutilo y fenilo.

En una modalidad preferida

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_3'$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido; preferentemente ciclopropilo no sustituido.

55 En una modalidad preferida

$\text{R}_3$  es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.

En una modalidad preferida

60  $\text{R}_3'$  es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.

En una modalidad preferida

$\text{R}_3$  es hidrógeno.

En una modalidad preferida:

65  $\text{R}_3'$  es hidrógeno,

- En una modalidad preferida  
 $R_3$  es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido, donde  $R_{3'}$  es metilo sustituido o no sustituido, preferiblemente metilo no sustituido.
- 5 En una modalidad preferida  
 $R_3$  y  $R_{3'}$  son ambos metilo sustituido o no sustituido, preferiblemente metilo no sustituido.
- En una modalidad preferida  
 $R_3$  y  $R_{3'}$  son ambos hidrógeno.
- 10 En una modalidad preferida  
 $R_4$  y  $R_{4'}$  son ambos hidrógeno.
- En una modalidad preferida  
 $R_5$  es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, y es preferible que  $R_{5'}$  sea hidrógeno o metilo no sustituido.
- 15 En una modalidad preferida  
 $R_5$  es hidrógeno.
- En una modalidad preferida  
 $R_5$  es hidrógeno, o metilo sustituido o no sustituido, donde  $R_{5'}$  es hidrógeno, es preferible que  $R_5$  sea hidrógeno o metilo no sustituido, mientras que  $R_{5'}$  es hidrógeno.
- 20 En una modalidad preferida,  
 $R_5$  es metilo sustituido o no sustituido, donde  $R_{5'}$  es hidrógeno, es preferible que  $R_5$  sea metilo no sustituido, mientras que  $R_{5'}$  es hidrógeno.
- 25 En una modalidad preferida  
 $R_5$  y  $R_{5'}$  son ambos hidrógeno.
- 30 En una modalidad preferida  
 $R_6$  es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, es preferible que  $R_6$  sea hidrógeno o metilo no sustituido.
- En una modalidad preferida:  
 $R_6$  es hidrógeno.
- 35 En una modalidad preferida:  
 $R_6$  es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, donde  $R_{6'}$  es hidrógeno, es preferible que  $R_6$  sea hidrógeno o metilo no sustituido, mientras que  $R_{6'}$  es hidrógeno.
- 40 En una modalidad preferida:  
 $R_6$  es metilo sustituido o no sustituido, donde  $R_{6'}$  es hidrógeno, es preferible que  $R_6$  sea metilo no sustituido, mientras que  $R_{6'}$  es hidrógeno.
- 45 En una modalidad preferida:  
 $R_6$  y  $R_{6'}$  son ambos hidrógeno.
- En una modalidad preferida  
 $R_n$  es hidrógeno, o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente hidrógeno o metilo no sustituido.
- 50 En una modalidad preferida  
 $X$  es un enlace.
- En una modalidad preferida  
 $Y$  es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})-$ .
- 55 En otra modalidad preferida  
 $n$  es 0.
- En otra modalidad preferida  
 $m$  es 1 o 2
- 60 En otra modalidad preferida  
 $p$  es 0 o 1.
- 65 En otra modalidad preferida  
 $p$  es 0.

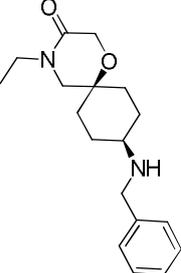
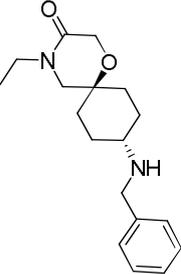
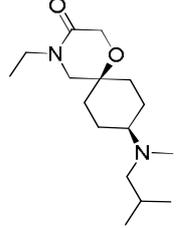
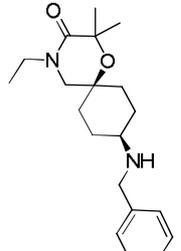
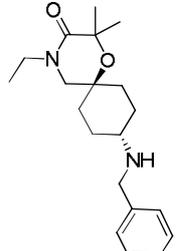
En una modalidad particular  
el halógeno es flúor o cloro.

5 En una modalidad preferida adicional, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan de

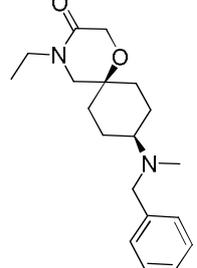
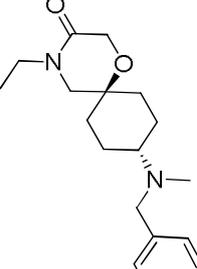
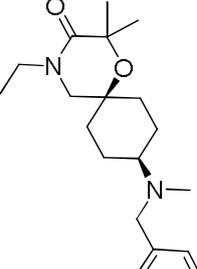
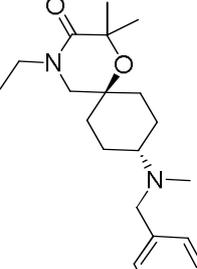
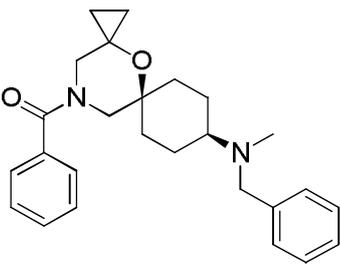
EJE	NOMBRE QUÍMICO
1	(5s,8s)-8-(bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
2	(5r,8r)-8-(bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
3	(5s,8s)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
4	(5r,8r)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
5	(5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
6	(5s,8s)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
7	(5r,8r)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
8	(5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
9	(5s,8s)-8-[metil(2-feniletíl)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
10	(5s,8s)-8-(bencilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
11	(5s,8s)-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
12	(5r,8r)-8-(bencilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
13	(5r,8r)-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
14	(5r,8r)-8-[bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	(5r,8r)-8-[metil(2-feniletíl)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
16	(5r,8r)-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
17	(5s,8s)-N-bencil-12-etil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
18	(5r,8r)-N-bencil-12-etil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
19	(5s,8s)-N-bencil-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
20	(5r,8r)-N-bencil-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
21	(5r,8r)-12-etil-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
22	(5s,8s)-12-etil-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
23	(5s,8s)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
24	(5r,8r)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
25	(5s,8s)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina acetato
26	(5r,8r)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina acetato
27	(5r,8r)-12-etil-8-[metil(3-metilbutil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
28	(5s,8s)-12-etil-8-[metil(3-metilbutil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
29	(5s,8s)-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	(5r,8r)-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
31	(5s,8s)-N-metil-N-(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
32	(5r,8r)-N-metil-N-(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
33	(5s,8s)-12-etil-8-[metil(2-metilpropil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
34	(5r,8r)-N-metil-12-fenil-N-(2-feniletíl)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
35	(5r,8r)-12-etil-N-metil-N-(3-metilbutil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina

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.

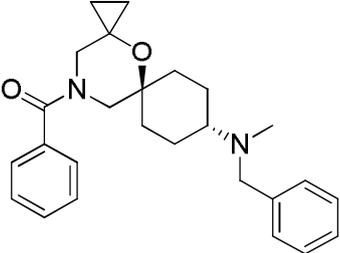
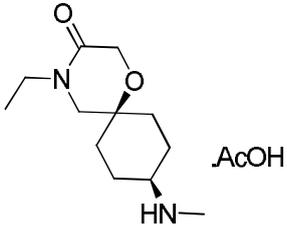
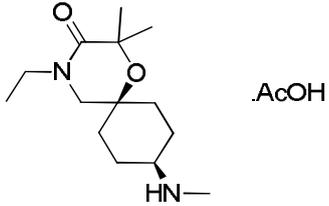
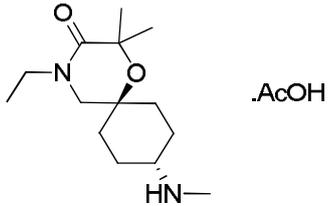
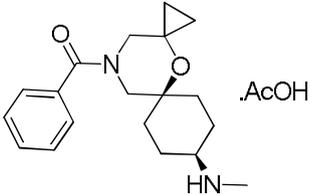
En otra modalidad preferida, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan entre:

EJEM.	Estructura	Nombre químico
36		(6s,9s)-9-(benzilamino)-4-etil-1-oxa-4-aza Spiro[5.5]undecan-3-ona
37		(6r,9r)-9-(benzilamino)-4-etil-1-oxa-4-aza Spiro[5.5]undecan-3-ona
38		(6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-1-oxa-4-aza Spiro[5.5]undecan-3-ona
39		(6s,9s)-9-(benzilamino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-aza Spiro[5.5]undecan-3-ona
40		(6r,9r)-9-(benzilamino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-aza Spiro[5.5]undecan-3-ona

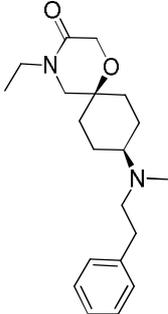
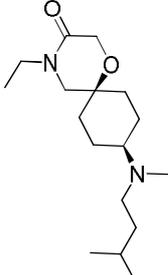
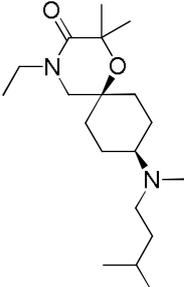
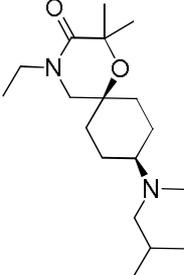
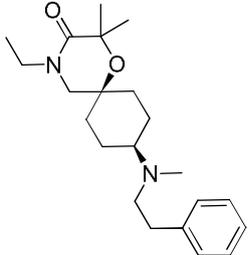
(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
41		(6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
42		(6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
43		(6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
44		(6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
45		((5s,8s)-8-[Bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona

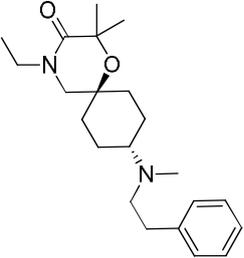
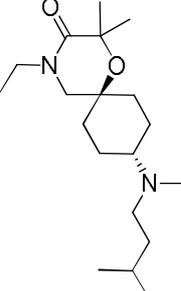
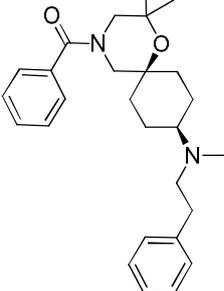
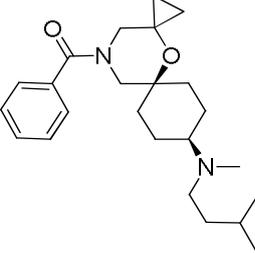
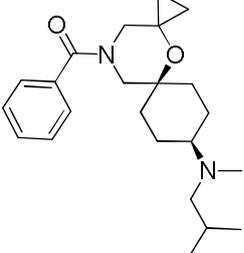
(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
46		((5r,8r)-8-[Bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
47		(6s,9s)-4-etil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
48		(6s,9s)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
49		(6r,9r)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
50		((5s,8s)-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona acetato

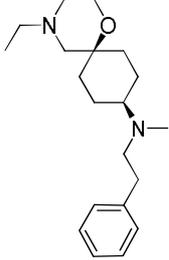
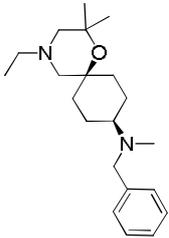
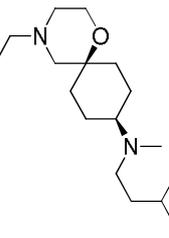
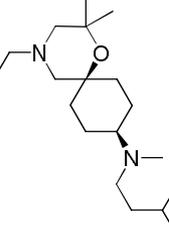
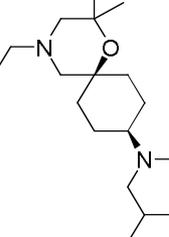
(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
51		(6s,9s)-4-etil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
52		(6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
53		(6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
54		(6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
55		(6s,9s)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
56		(6r,9r)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaspiro[5.5]undecan-3-ona
57		(6r,9r)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaspiro[5.5]undecan-3-ona
58		((5s,8s)-8-[metil(fenetil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
59		((5s,8s)-8-[isopentil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
60		((5s,8s)-8-[isobutil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona

(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
61		(6s,9s)-4-etil-N-metil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
62		(6s,9s)-N-bencil-4-etil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
63		(6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N-metil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
64		(6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
65		(6s,9s)-4-etil-N-isobutil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina

(continuación)

EJEM.	Estructura	Nombre químico
66		(6s,9s)-4-etil-N,2,2-trimetil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
67		(5s,8s)-12-bencil-N-metil-N-(2-feniletil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
68		(5s,8s)-12-bencil-N-isobutil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina

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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I):

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

15 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



20 u =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  $-NR_{11}R_{11''}$ ;

25 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;

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 modalidad de la invención el compuesto de la fórmula general (I):

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

15 donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno,  $-R_{12}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{12}R_{12''}$ ,  $NR_{12}C(O)R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ ,  $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{12''}$ ,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$ ,  $-S(O)_2R_{12}$ ,  $-CN$ , 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 además, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

25 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;

30 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;

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 modalidad de la invención el compuesto de la fórmula (I),

40 el alquilo, alqueno o alquino, distintos 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  $-NR_{13}R_{13''}$ ;

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

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

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 modalidad de la invención el compuesto de la fórmula general (I):

55 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos 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  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

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



u = O;

en donde  $R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$ , 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, arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, y en 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.

En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con  $R_{11}$ , de cualquiera de las modalidades de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_{11}$  si está sustituido, está sustituido con uno o mas 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  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y en relación con  $R_{11}$  de cualquiera de las modalidades de la presente invención el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_{11}$ , si está sustituido, también puede estar sustituido con



u = O;

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

En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con  $R_{11}'$  de cualquiera de las modalidades de la presente invención, el alquilo, alqueno o alquino en  $R_{11}'$ , si está sustituido, está sustituido con uno o mas sustituyente seleccionados entre  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi y  $-NR_{11}R_{11'''}$ ;

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

En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con  $R_{12}$  de cualquiera de las modalidades de la presente invención,

el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_{12}$ , si está sustituido, puede estar 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  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con  $R_{12}$  de cualquiera de las modalidades de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_{12}$ , si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

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

5

En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con R<sub>2</sub> de cualquiera de las modalidades de la presente invención:

el alquilo, alquenilo o alquinilo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente seleccionados entre -OR<sub>12</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub>;

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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) y en relación con alquilo distintos de los definidos en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las modalidades de la presente invención:

el alquilo, alquenilo o alquinilo, distintos de los definidos R<sub>1'</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente seleccionados entre -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR<sub>13</sub>R<sub>13''</sub>;

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 modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos R<sub>1'</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las modalidades de la presente invención,

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos R<sub>1'</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyente seleccionados entre halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14'''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

30

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

35

En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos R<sub>1'</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las modalidades de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático distintos de los definidos R<sub>1'</sub> o R<sub>2</sub>, si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con

40



45

u =O;

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

50

En una modalidad del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I),

el halógeno es fluor, cloro, yodo o bromo, preferiblemente fluor o bromo,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros 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 modalidad del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I),

el haloalquilo es -CF<sub>3</sub>;

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 una modalidad del compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I), el haloalcoxi es  $-\text{OCF}_3$ ;

- 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 Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos del receptor  $\sigma_1$ , es una modalidad muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos del receptor  $\sigma_1$  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.

- 15 En lo sucesivo, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta frase se debe sobrentender como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la Fórmula general (I), (I<sup>a</sup>), (I<sup>b</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>) o (I<sup>4</sup>).

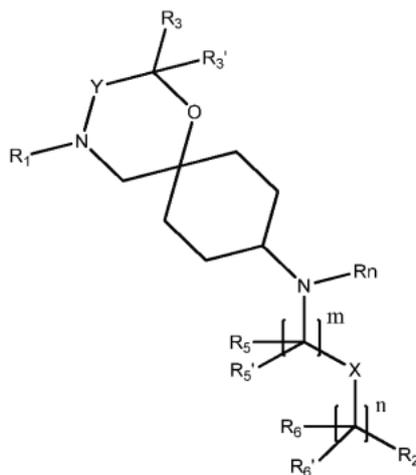
- 20 Los compuestos de la invención representados por la Fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (p. ej., Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes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

- 25 Por razones de claridad, la expresión "un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la que  $R_1, R_2, R_3, R_3', R_5, R_5', R_6, R_6', R_n, X, Y, m$  y  $n$  son como se define en la descripción detallada" serían (lo mismo que la expresión "un compuesto de la fórmula (I) definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10" hallada en las reivindicaciones) se refieren a "un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)", en donde las definiciones de los respectivos sustituyentes  $R_1$  etc. (también definidas las reivindicaciones mencionadas) rigen. Además, esto también significa, sin embargo (especialmente en cuanto a las reivindicaciones) que también uno o más disclaimers definidos en la memoria descriptiva (o utilizados en cualquiera de las reivindicaciones mencionadas tales como por ejemplo la reivindicación 1) sería aplicable al respectivo compuesto. Por lo tanto, un deslinde de responsabilidad encontrado por ejemplo en la reivindicación 1 también se utilizaría para definir el compuesto "de la fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10".

- 35 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.

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

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



(I)

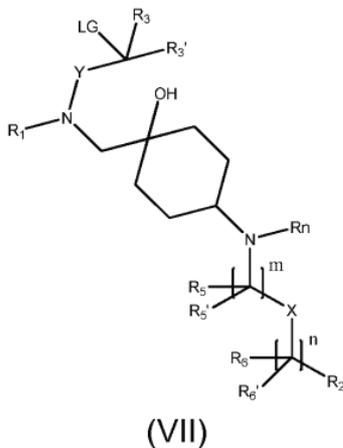
- 45 y donde  $R_1, R_1', R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', m, n, p, X$  e  $Y$  son como se han definido en la descripción, siguiendo los esquemas 1 a 4.

En todos los procesos y usos que se describen más adelante, los valores de  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $X$  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) y  $P'$  representa un grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo).

5

Una modalidad preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde, cuando  $R_1$  es  $-(CR_4R_4')_pR_1'$ , dicho proceso comprende:

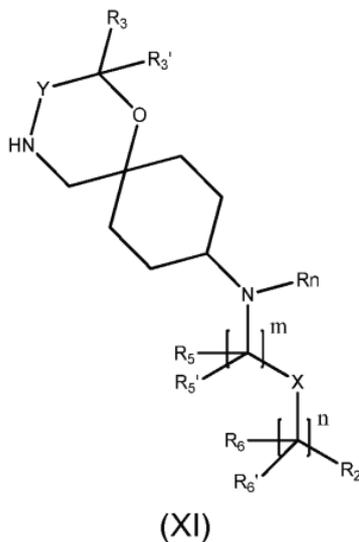
- 10 a) la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VII



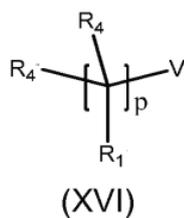
o

15

- b) la reacción de un compuesto de fórmula XI



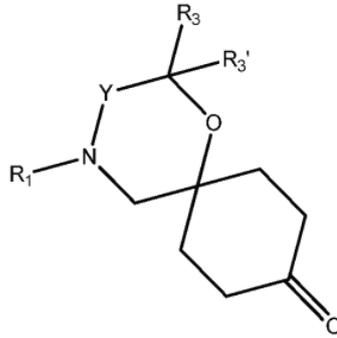
- 20 con un compuesto de fórmula XVI



o

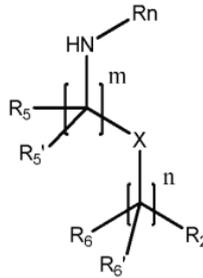
25

c) la incorporación del grupo  $-N(R_n)(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$  por reacción de una cetona de fórmula VIIIK



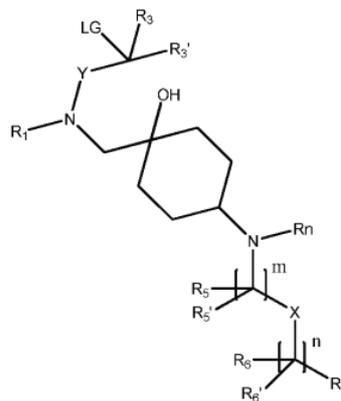
(VIIIK)

5 con una amina de fórmula XVII



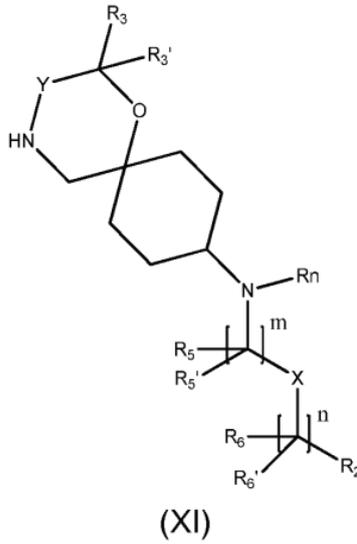
(XVII)

10 Una modalidad preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde, cuando  $R_1$  es  $-(CR_4R_4)_pR_1'$ , dicho proceso comprende: la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VII



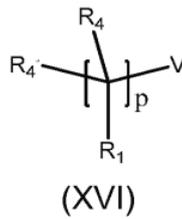
(VII)

15 Una modalidad preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde, cuando  $R_1$  es  $-(CR_4R_4)_pR_1'$ , dicho proceso comprende: la reacción de un compuesto de fórmula XI

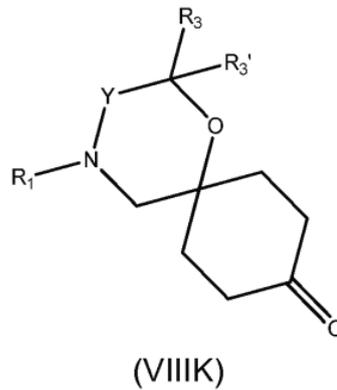


con un compuesto de fórmula XVI

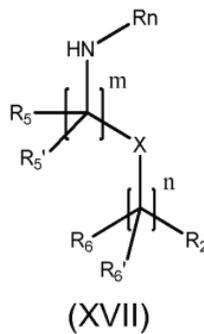
5



Una modalidad preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la  
 Fórmula (I), donde, cuando R<sub>1</sub> es -(CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub>)<sub>p</sub>R<sub>1</sub>, dicho proceso comprende: la incorporación del grupo -  
 10 N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub> por reacción de una cetona de fórmula VIIIK

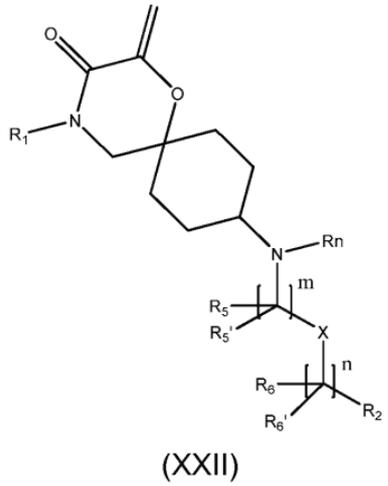


15 con una amina de fórmula XVII

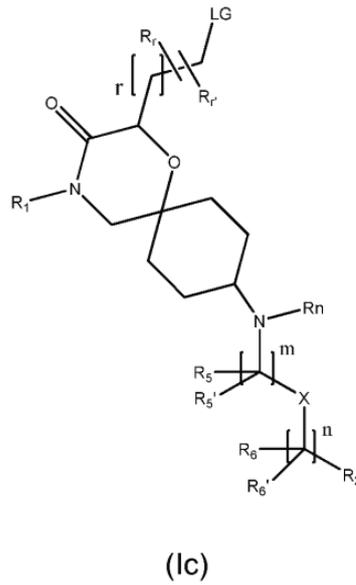


En otra modalidad preferida de la invención, se trata de un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde  $R_1$  es  $-(CR_4R_4')_pR_1'$ , y donde Y representa CO, y  $R_3$  y  $R_3'$  se consideran junto con el átomo de C conector para formar un cicloalquilo (compuesto Id), dicho proceso comprende:

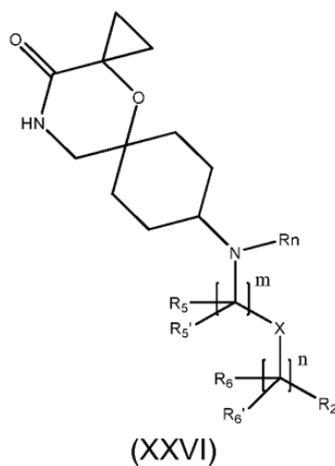
- 5 a) una reacción de ciclopropanación de compuestos de fórmula XXII



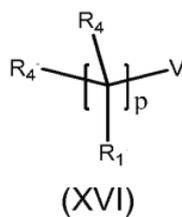
- 10 o  
b) el tratamiento de un compuesto de fórmula Ic, donde r es 1, y  $R_r$  y  $R_r'$  son hidrógeno



- 15 con una base fuerte en un solvente aprótico, a una temperatura adecuada;  
o  
c) la reacción de un compuesto de fórmula XXVI



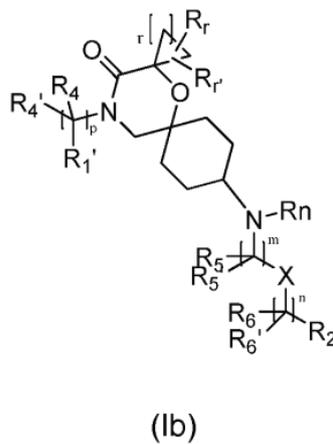
con un compuesto de fórmula XVI



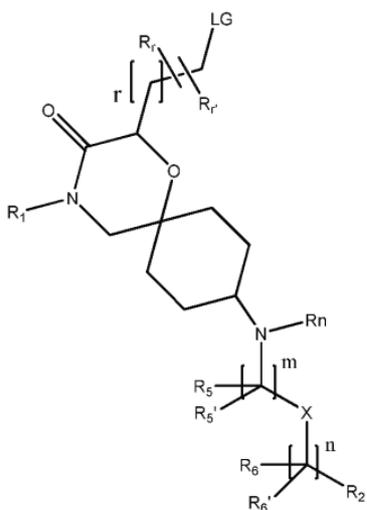
5

Una modalidad preferida de la invención, se trata de un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde R<sub>1</sub> es -(CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub>)<sub>p</sub>R<sub>1'</sub>, Y representa CO, y R<sub>3</sub> y R<sub>3'</sub> se consideran junto con el átomo de C conector para formar un cicloalquilo (compuesto Ib),

10



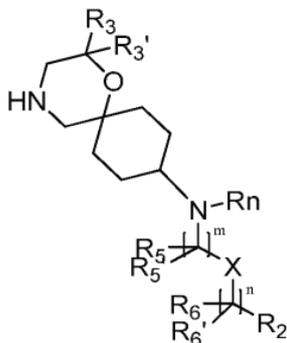
dicho proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula Ic,



(Ic)

con una base fuerte en un solvente aprótico, a una temperatura adecuada.

- 5 Una modalidad preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), donde Y es CH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> es -C(O)-R<sub>1</sub>' (compuesto de fórmula Ie), dicho proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXXIV



(XXXIV)

10

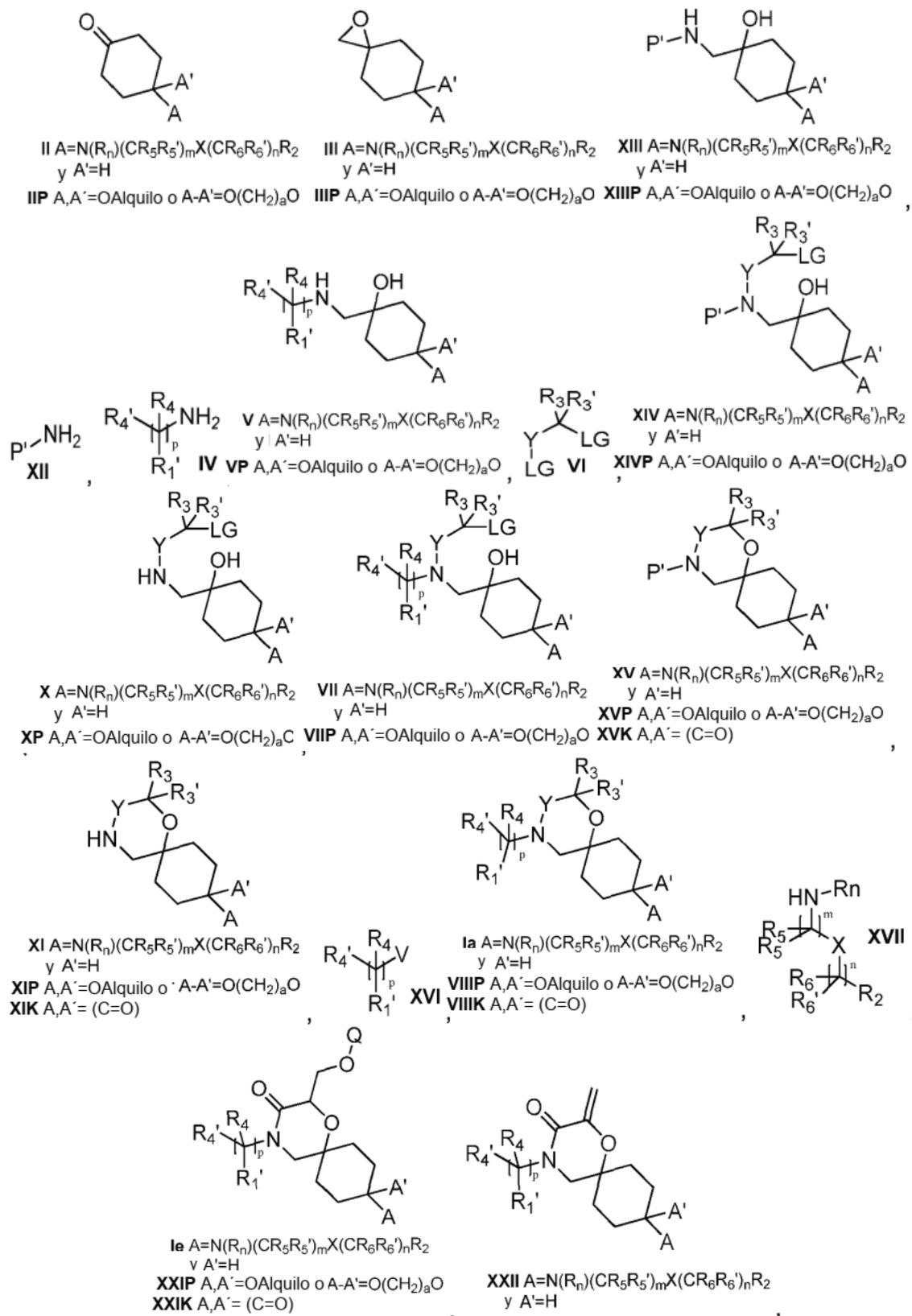
con un agente acilante de fórmula XXXVI

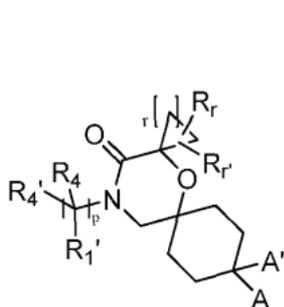


(XXXVI)

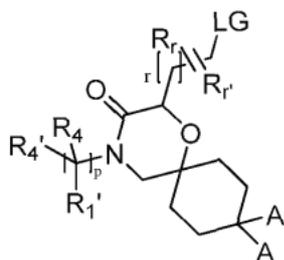
- 15 En otra modalidad particular, un compuesto de Fórmula II, IIP, III, IIIP, XIII, XIIIP, XII, IV, V, VP, VI, XIV, XIVP, X, XP, VII, VIIP, XV, XVP, XVK, XI, XIP, XIK, XVI, VIIIIP, VIIIK, XVII, Ie, XXIP, XXIIP, XXII, XVIIIIP, XVIIIK, Ic, XIX, XIXP, XXP, XXK, XXIV, XXIVP, XXIVK, XXVI, XXVIP, XXVIK, XXIIIP, XXIIK, Ig, XXVP, XXVK, Ih, XXVIIIP, XXVIIK, XXVIIIa, XXIXP, XXIXK, XXVIIIb, XXXP, XXXK, XXVIIIc, XVIIIIP, XVIIIK, XVII, Im, XXXIIIP, XXXIIK, In, XXXVP, XXXVK, XXXII, XXXIIP, XXXIIK, XXXIV, XXXIVP, XXXVI, XXXVIIIP, XXXVIIK, XXXP, XXXK, XXXIP, XXXIK o XVII

20

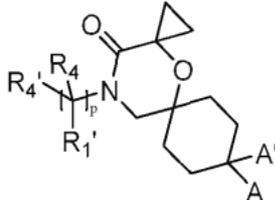




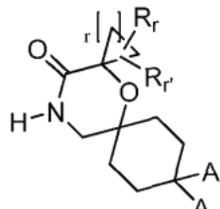
**Ib**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XVIII P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XVIII K**  $A,A'=(C=O)$



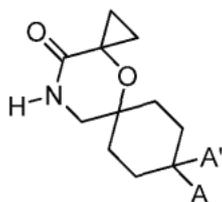
**Ic**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$  y  $LG=halógeno$   
**XIX**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$  y  $LG \neq halógeno$   
**XIX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  
 $A-A'=O(CH_2)_aO$



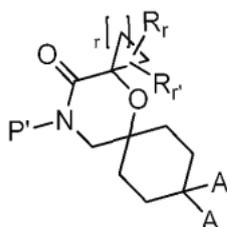
**Id**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XX K**  $A,A'=(C=O)$



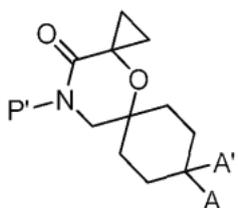
**XXIV**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXIV P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXIV K**  $A,A'=(C=O)$



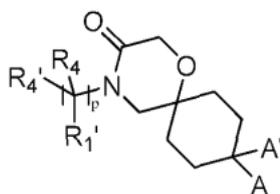
**XXVI**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXVI P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXVI K**  $A,A'=(C=O)$



**If**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXIII P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXIII K**  $A,A'=(C=O)$

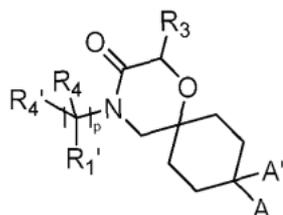


**Ig**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXV P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXV K**  $A,A'=(C=O)$



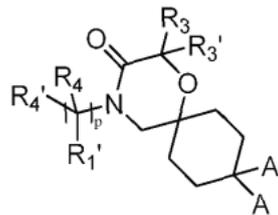
**Ih**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXVIII P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXVIII K**  $A,A'=(C=O)$

$R_3X'$   
**XXVIIIa**

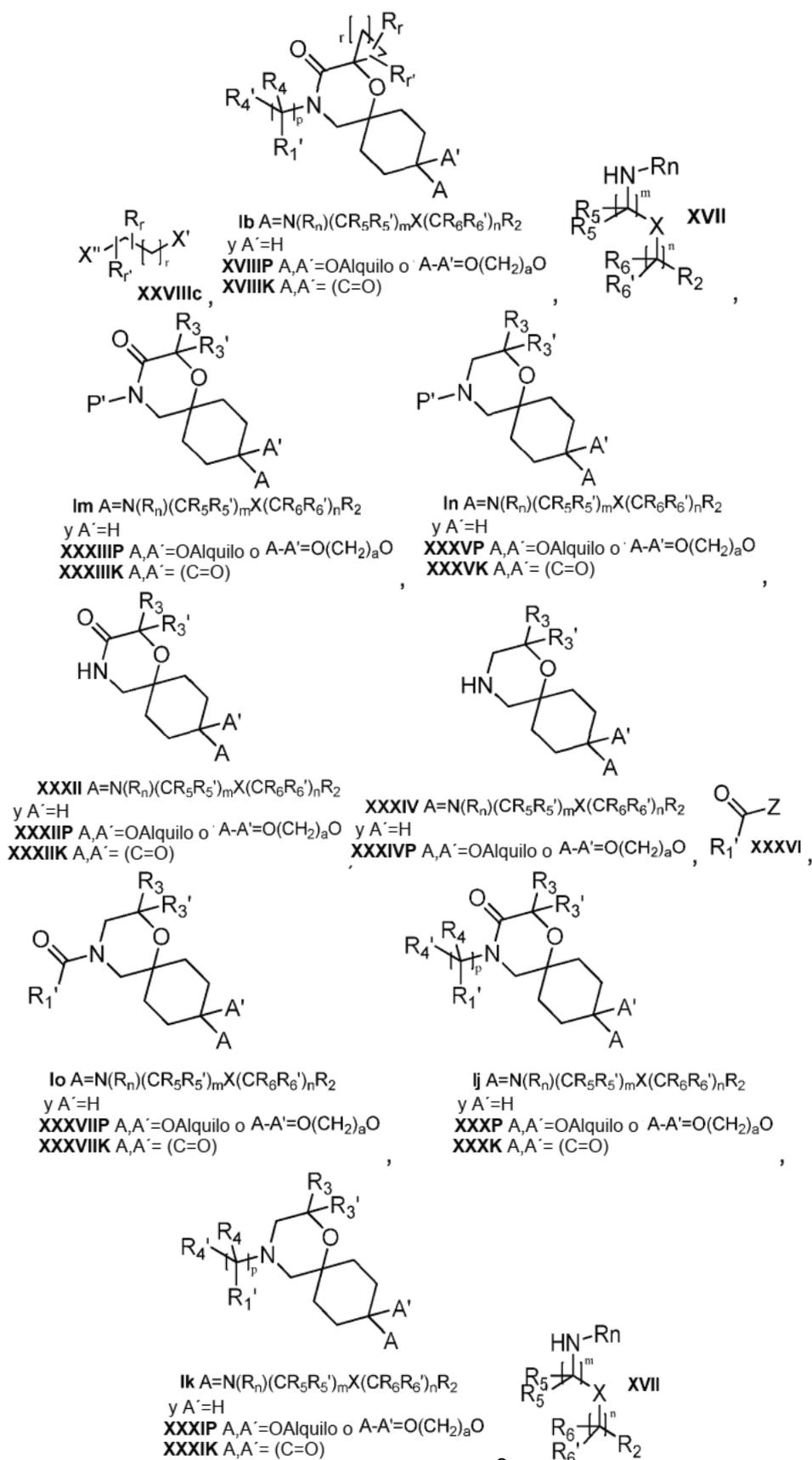


**Ii**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXIX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXIX K**  $A,A'=(C=O)$

$R_3X'$   
**XXVIIIb**



**Ij**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXX K**  $A,A'=(C=O)$



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

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.

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.

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 portador, 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 portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

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

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

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.

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

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

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.

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.

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.

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.

5 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.

10 En una modalidad 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.

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.

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

**ESQUEMA 1:**

20 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:



comprendida entre 0 °C y 60 °C.

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

Paso 3: Un compuesto de fórmula VII se prepara por reacción de un compuesto de fórmula V 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 VII 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 *tert*-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  $-N(R_n)(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$  se puede incorporar en el último de paso de la síntesis mediante la reacción de una cetona de fórmula VIIIK con una amina de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula Ia, tal como se muestra en el Esquema 1. Se obtiene un compuesto de fórmula VIIIK por hidrólisis de un compuesto de fórmula VIIIIP, donde A y A' junto con el átomo de C al que están unidos representan un grupo cetal adecuado (cíclico o acíclico). La desprotección se puede llevar a cabo añadiendo una solución de un ácido tal como HCl, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o agua o mezclas, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento. Un compuesto de fórmula VIIIIP 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 aminación reductiva entre un compuesto de fórmula VIIIK y un compuesto de fórmula XVII se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano, diclorometano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético.

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 XI con un compuesto de fórmula XVI. 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 XVI 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 un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida; en la presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  o hidruro sódico, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Además, se puede utilizar un agente activante tal como NaI. Como alternativa, el compuesto XVI puede ser un aldehído donde V representa un grupo C(O)-H. La reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula XVI y un compuesto de fórmula XI se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula VIIIK y un compuesto de fórmula XVII.

b) Cuando Y es C(O), el compuesto XVI 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 o tetrahidrofurano, en presencia de una base inorgánica tal como NaH, a una temperatura adecuada, preferentemente entre temperatura ambiente y 60 °C.

Un compuesto de fórmula XI se sintetiza siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia, pero realizando el paso 2 con amoniaco en lugar de una amina IV. Como alternativa, cuando Y es C(O), un compuesto de fórmula XI se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIK (preparado a partir de un compuesto de fórmula XIP, donde A y A' junto con el átomo de C al que están unidos representan un grupo cetal adecuado) con un compuesto de fórmula XVII, tal como se describe anteriormente.

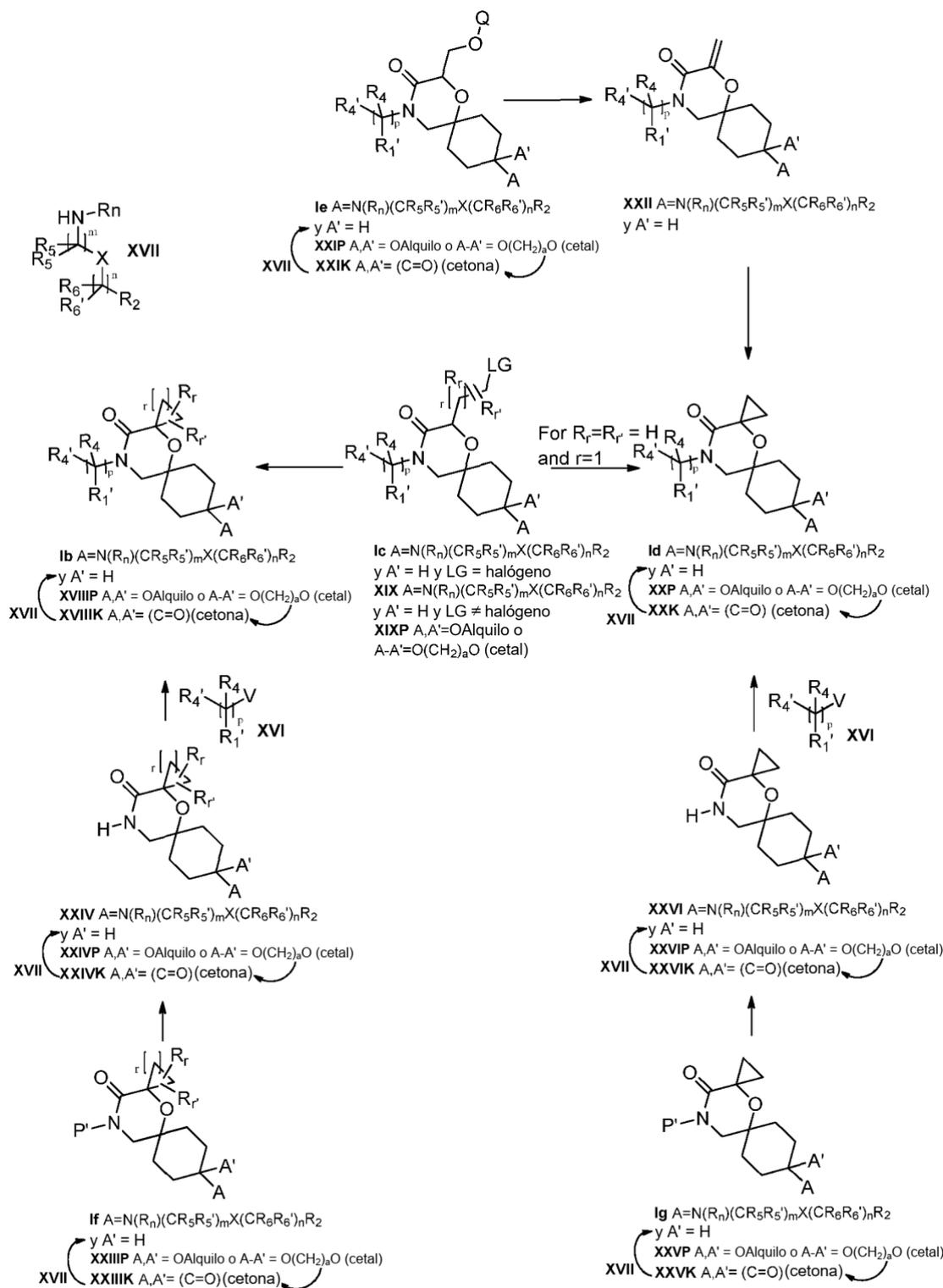
Además, un compuesto de fórmula XI se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula XV, donde P' representa un grupo protector adecuado. Cuando Y es C(O), P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo y la reacción de desprotección se lleva a cabo con nitrato de amonio y cerio en un solvente adecuado tal como mezclas de acetonitrilo-agua o por calentamiento en ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Cuando Y es  $-\text{CH}_2-$ , P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo o un grupo bencilo, 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.

Un compuesto de fórmula XV se sintetiza a partir de un compuesto de fórmula III y una amina de fórmula XII siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia. Como alternativa, un compuesto de fórmula XV se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVK (preparado a partir de un compuesto de fórmula XVP, donde A y A' junto con el átomo de C al que están unidos representan un grupo cetil adecuado) con un compuesto de fórmula XVII, tal como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula general II, IIP, IV, VI, XII, XVI y XVII se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

## 20 ESQUEMA 2

La preparación de compuestos de fórmula general (I), donde Y representa CO y  $R_3$  y  $R_3$  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  $R_1, R_2, R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', R_n, X, m, n$  y  $p$  tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $r$  representa 1, 2, 3 o 4,  $R_r$  y  $R_r'$  representan hidrógeno o cualquier sustitución de acuerdo con la presente invención, 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 4-metoxibencilo) y Q representa metilo o bencilo.

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, los compuestos de fórmula Id (donde  $R_r=R_r=H$  y  $r=1$ ) se pueden 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 compuesto de fórmula XXII. La reacción de ciclopropanación se lleva a cabo utilizando 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 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 XXII con yodometano, una fuente de cinc tal como zinc-cobre, yoduro de zinc o dietilzinc, en un solvente aprótico adecuado tal como éter dietílico.

10

15

Los compuestos de fórmula XXII se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula Ie 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 XXIV y XXVI, 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 XI. Los compuestos de fórmula XXIV y XXVI se pueden preparar a partir de precursores protegidos adecuados If e Ig, respectivamente, siguiendo las condiciones descritas en el Esquema 1.

25

Los compuestos protegidos de fórmula general If e Ig se pueden preparar siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Esquema 2 para la preparación de compuestos Ib e Id a partir de compuestos de fórmula Ic, utilizando precursores adecuados.

30

Además, el grupo  $-N(R_n)(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$  se puede incorporar en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ib, Id, Ie, If, Ig, XXIV y XXVI a partir de precursores protegidos adecuados, por desprotección seguida de una reacción con un compuesto de fórmula XVII, tal como se describe en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

35

Los compuestos de fórmula general Ic y Ie se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 1 a partir de un compuesto de fórmula V utilizando materiales de partida adecuados.

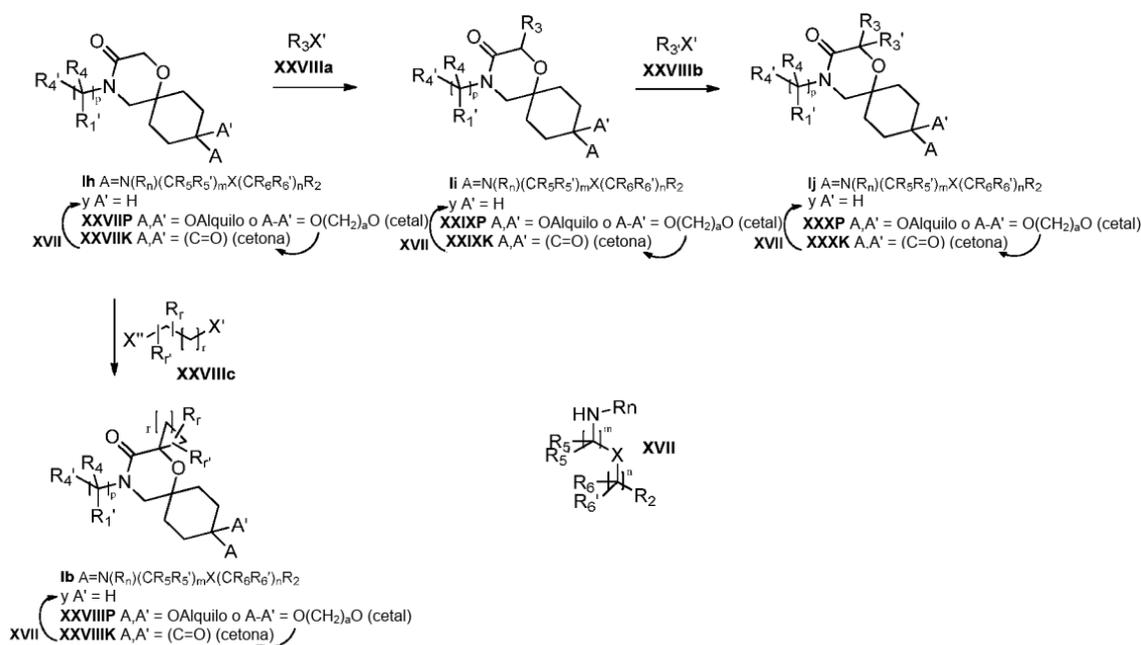
### ESQUEMA 3 Y ESQUEMA 4

40

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

Los compuestos de fórmula Ib, Ii e Ij se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula Ih tal como se muestra en el Esquema 3:

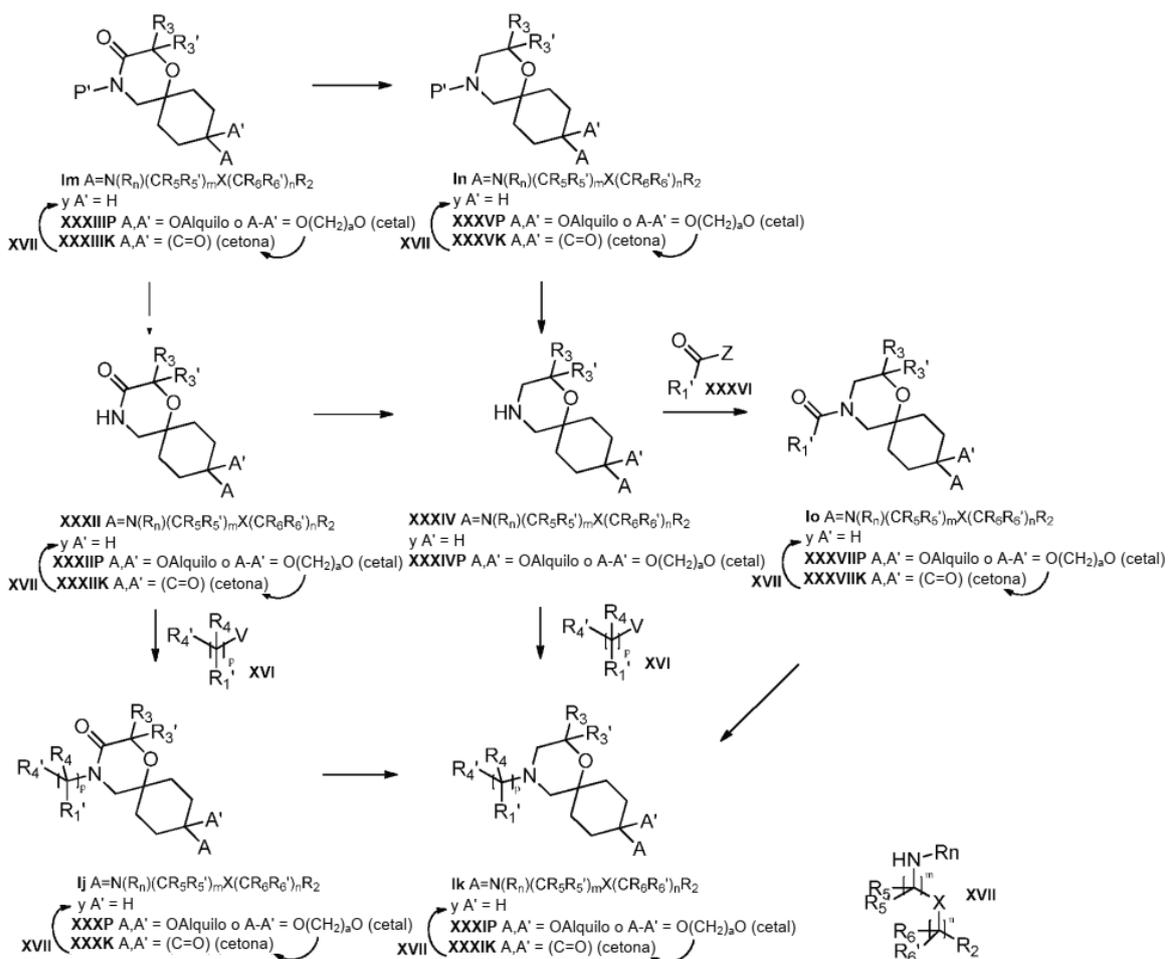
45



Esquema 3

- 5 donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_3'$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_n$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $r$  representa 1, 2, 3 o 4,  $R_r$  y  $R_r'$  representan hidrógeno o cualquier sustitución de acuerdo con la presente invención, y  $X'$  y  $X''$  representan independientemente un grupo saliente tal como halógeno, mesilato o triflato.
- 10 Un compuesto de fórmula  $Ii$  se puede preparar tratando un compuesto de fórmula  $Ih$  con un agente alquilante de fórmula  $XXVIIIa$  en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o *tert*-butóxido de potasio, en un solvente aprótico tal como tetrahydrofurano, 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  $Ij$ . Se puede utilizar un proceso análogo de doble alquilación en la
- 15 preparación de un compuesto de fórmula  $Ib$ , haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $Ih$  con un agente alquilante de fórmula  $XXVIIIc$ , como alternativa al procedimiento descrito en el Esquema 2 para la preparación de compuestos de fórmula  $Ib$ .
- 20 Además, el grupo  $-N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$  se puede incorporar en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula  $Ib$ ,  $Ih$ ,  $Ii$  y  $Ij$  a partir de precursores protegidos adecuados, por desprotección seguida de una reacción con un compuesto de fórmula  $XXVII$ , en las condiciones de reacción descritas el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula  $Ia$ .
- 25 Los compuestos de fórmula general  $Ih$  y  $Ii$  se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 1 utilizando materiales de partida adecuados.

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  $\text{R}_1', \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_3', \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_6, \text{R}_6', \text{R}_n, \text{X}, m, n$  y  $p$  tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I),  $\text{V}$  representa un aldehído o un grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato),  $\text{P}'$  representa un grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo) y  $\text{Z}$  representa  $\text{OH}$  o halógeno (preferentemente bromo o cloro).
- 10 La reacción de reducción de un compuesto de fórmula Ij o Io para obtener un compuesto de fórmula Ik 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 dimetiló, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, a una temperatura 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 Im o XXXII) o un derivado protegido (compuestos de fórmula XXXIIIP, XXXIIP o XXXVIIP).
- 20 Los compuestos de fórmula general Ij 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 Im o XXXII. La desprotección de un compuesto de fórmula Im para obtener un compuesto de fórmula XXXII y la posterior reacción con un compuesto de fórmula XVI para proporcionar un compuesto de fórmula Ij se llevan a cabo siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 1.
- 25 Los compuestos de fórmula general Im y XXXII se pueden preparar según los procedimientos descritos en el Esquema 1 utilizando materiales de partida adecuados.
- Por consiguiente, los compuestos de fórmula general Ik se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula In o XXXIV siguiendo un procedimiento análogo.
- 30 Un compuesto de fórmula Io se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula XXXIV con un agente

5 acilante de fórmula XXXVI. 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.

10 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), dicitlohexilcarbodiimida (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.

15 Además, el grupo- $N(R_n)(CR_{5R_5})_mX(CR_6R_6)_nR_2$  se puede incorporar en etapas diferentes de la síntesis para preparar compuestos de fórmula I<sub>k</sub> y I<sub>o</sub> a partir de precursores adecuados y un compuesto de fórmula XVII, siguiendo condiciones de reacción similares a las descritas en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

20 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. A modo de ejemplo, algunas de estas conversiones incluyen la *N*-desbencilación de una amina para obtener un grupo NH y la alquilación o aminación reductora de una amina secundaria para obtener una amina terciaria.

25 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.

### 30 **Ejemplos**

#### **Intermedios y ejemplos**

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

35

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

40

DCM: diclorometano

DME: 1,2-dimetoxietano

45

DMSO: sulfóxido de dimetilo

EJ.: ejemplo

h: hora/s

50

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

INT.: intermedio

55

MeOH: metanol

MS: espectrometría de masas

Min: minutos

60

Cuant.: cuantitativo

tR: tiempo de retención

65

TA: temperatura ambiente

Sat.: saturado

m.p.: material de partida

THF: tetrahidrofurano

5

P: peso

Para determinar los espectros de HPLC-MS, se utilizó el siguiente método:

- 10 Columna: Gemini-NX 30 x 4.6 mm, 3  $\mu$ m  
 Temperatura: 40 °C  
 Flujo: 2.0 mL/min  
 Gradiente:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  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  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH 8/ ACN

15

Como alternativa, en algunos casos se utilizó el método B y se indica en los ejemplos y las tablas como (B):

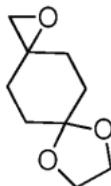
#### Método B

- 20 Columna: Kinetex EVO 50 x 4.6 mm 2.6  $\mu$ m  
 Temperatura: 40 °C  
 Flujo: 2.0 mL/min  
 Gradiente:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  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  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH 8/ ACN

25

#### Síntesis de los intermedios

##### **Intermedio 1: 1,7,10-Trioxadiespiro[2.2.4.2]dodecano**

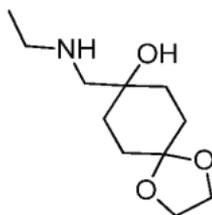


30

A una solución de *tert*-butóxido de potasio (14.5 g, 130 mmol) en DMSO (83 mL), se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (31.8 g, 144 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 1.5 h. Se añadió DME (23 mL) y se enfrió hasta 0-5 °C. Se añadió gota a gota una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (15.56 g, 99.6 mmol) en una mezcla de DME (23 mL) y DMSO (7.5 mL). 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  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (12.3 g, 72 % de rendimiento).

35

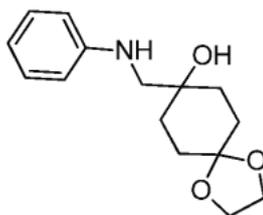
##### **Intermedio 2A: 8-((Etilamino)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol**



45

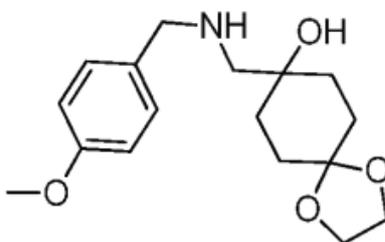
A una solución del intermedio 1 (5 g, 29.4 mmol) en una mezcla 9:1 de etanol-agua (50 mL) se añadió etilamina (46.7 mL, solución al 70 % en agua, 587 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6.3 g, rendimiento cuantitativo).

##### **Intermedio 2B: 8-((Fenilamino)metil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol**



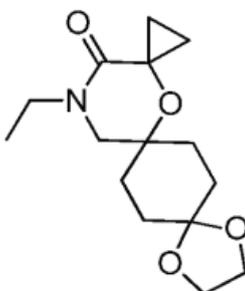
5 A una solución del intermedio 1 (7.09 g, 41.7 mmol) en una mezcla 9:1 de etanol-agua (140 mL) se añadió anilina (3.8 mL, 41.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche en un reactor autoclave. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (6.37 g, 58 % de rendimiento).

10 **Intermedio 2C: 8-((4-metoxibencil)amino)metil)-1,4-[4.5]decan-8-ol**



15 A una solución de intermedio 1 (14.9 g, 87.5 mol) en una mezcla de EtOH-H<sub>2</sub>O 9:1 (75 mL), se le añadió 4-metoxibencilamina (11.4 mL, 87.5 mmol). La mezcla reactiva fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se removió el solvente bajo vacío obteniéndose el compuesto del título (29.3 g, exceso de peso, rendimiento teórico supuesto).

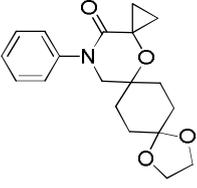
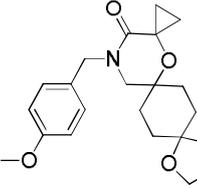
20 **Intermedio 3A: 16-Etil-4,9,12-trioxa-16-azatriespiro[2.1.2.4.2.3]heptadecan-17-ona**

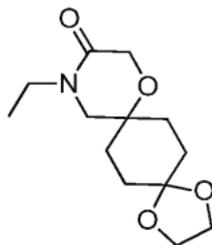


25 Paso 1. 2-Bromo-4-cloro-N-etil-N-((8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metil)butanamida: A una solución del intermedio 2A (6.32 g, 29.4 mmol) en acetato de etilo (63 mL), se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.4 g, 82.2 mmol) en agua (43 mL). Tras enfriar hasta 0-5 °C, se añadió una solución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparado como se describe en el Ej. 1 documento US6114541A1 (2000)) (8.78 g, 39.9 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 NaHCO<sub>3</sub>, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (9.86 g, producto crudo, 84 % de rendimiento).

35 Paso 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 (8.86 g, 22.2 mmol) en THF (89 mL) se enfrió en atmósfera de nitrógeno hasta -78 °C. Tras la adición de una solución de *tert*-butóxido de potasio (44.5 mL, 1 M en THF, 44.5 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 (44.5 mL, 1 M en THF, 44.5 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h. A continuación se añadió una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó aún más con agua y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5.49 g, 88 % de rendimiento).

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

INT.	Estructura	Nombre químico	s.m.
3B		16-Fenil-4,9,12-trioxa-16-azatri Spiro[2.1.2.4.2.3]heptadecan-17-ona	2B
3C		16-(4-metoxibencil)-4,9,12-trioxa-16-azatri Spiro[2.1.2.4.2.3]heptadecan-17-ona	2C

**Intermedio 3D: 12-etil-1,4,9-trioxa-12-azadiespiro[4.2.5.2]pentadecan-11-ona**

5

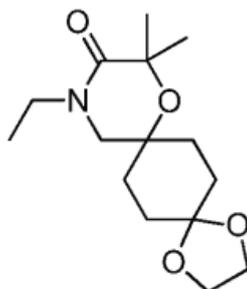
10

Paso 1: 2-cloro-N-etil-N-((8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metil)acetamida: a una solución de intermedio 2A (6 g, 27.9 mmol) en acetato de vinilo (60 mL), se le añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.8 g, 78.0 mmol) en agua (42 mL). Después de enfriamiento a 0 °C, se añadió una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (4.28 g, 37.9 mmol) en acetato de etilo (15 mL), gota a gota. La mezcla reactiva fue sometida a agitación a 0-5 °C durante 1 hora, y seguidamente se la diluyó con agua. Las capas fueron separadas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con 0.5 M HCl (solución acuosa) y seguidamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró hasta sequedad con lo que se obtuvo el compuesto del título (4.94 g, rendimiento: 61 %).

15

20

Paso 2: Compuesto del título. Una solución del producto obtenido en el Paso 1 (4.93 g, 16.9 mmol) en THF (50 mL) fue enfriada a -78 °C utilizándose un baño de hielo seco/acetona. Después de la adición de una solución de ter-butóxido (25.4 mL, 1M en THF, 25.4 mmol), se sometió la mezcla reactiva a -78 °C durante 1 h. A continuación se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas se combinaron se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo vacío con lo que se obtuvo el compuesto del título (3.77 g, rendimiento: 87 %).

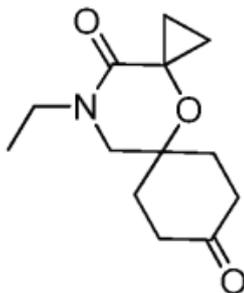
**Intermedio 3E: 12-etil-10,10-dimetil-1,4,9-trioxa-12-azadiespiro[4.2.5.2]pentadecan-11-ona**

25

Paso 1: 12-etil-10-metil-1,4,9-trioxa-12-azadiespiro[4.2.5.2]pentadecan-11-ona. Se preparó el producto siguiéndose el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 3D, empezándose con el intermedio 2A y cloruro de 2-cloropropanoilo

Paso 2. Compuesto del título. Una solución del producto obtenido en el Paso 1 (7.5 g, 27.8 mmol) en THF seco (39 mL) fue enfriada a 0-5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de una adición lenta de solución de LDA (37.2 mL, 1.5 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 55.8 mmol), se sometió la mezcla reactiva a agitación a 0-5 °C durante 30 min. A continuación se añadió yodometano y la mezcla reactiva fue sometida a agitación a 0-5 °C durante otros 60 min. Se añadió una segunda ronda de solución de LDA y se añadió yodometano hasta completar la reacción. Se añadió seguidamente una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía de flash, sílica gel, gradiente: diclorometano a metanol: diclorometano (1:8) con lo que se obtuvo el compuesto del título (5.02 g, rendimiento 62 %).

**Intermedio 4A: 12-Etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8,13-diona**

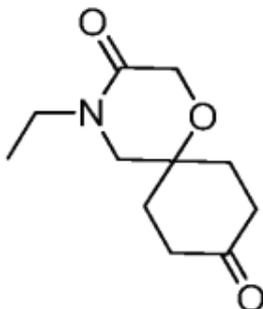


A una solución del intermedio 3A (6.1 g, 21.7 mmol) en THF (116 mL), se añadió una solución acuosa de HCl 6 M (36 mL, 217 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 días en un recipiente cerrado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (5.15 g, producto crudo, rendimiento cuantitativo).

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

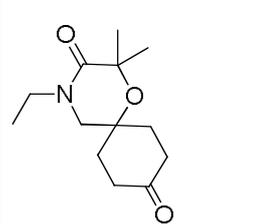
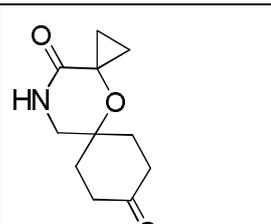
INT.	Estructura	Nombre químico	s.m
4B		12-Fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2,1.1.5.3]tridecan-8,13-diona	3B

**Intermedio 4C: 4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3,9-diona**

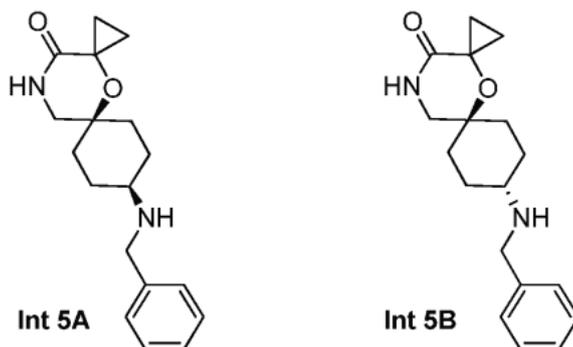


Una solución del intermedio 3D (1.11 g, 4.35 mmol) en TFA (16.8 mL) fue calentada a 80 °C durante 2 días en un recipiente sellado. Los volátiles fueron removidos bajo vacío con lo que se obtuvo el compuesto del título como un producto bruto (1.81 g, exceso de peso, rendimiento cuantitativo supuesto).

Este método se utilizó para la preparación de intermedios 4D-E empleando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
4D		4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecano,9-diona	3E
4E		4-oxa-12-azadi Spiro[2.1.5.3]tridecano-8,13-diona	3C

**Intermedios 5A y 5B:** (5s,8s)-8-(bencilamino)-4-oxa-12-azadi Spiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona y (5r,8r)-8-(bencilamino)-4-oxa-12-azadi Spiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



5

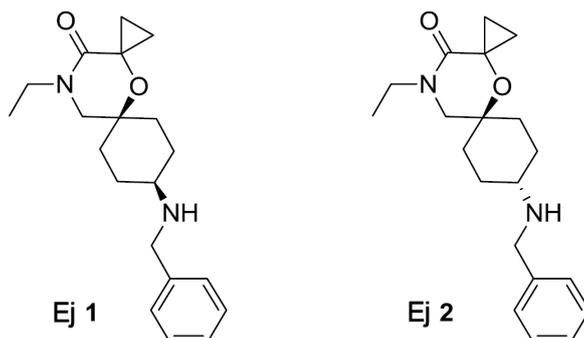
A una solución de intermedio 4E (2.8 g, 13.4 mmol) en THF seco (138 mL), se le añadió bencilamina (1.46 mL, 13.4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.77 g, 17.8 mmol). La mezcla resultante fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 1N NaOH y se lo extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de flash, gradiente NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso pH 8 a acetonitrilo, con lo que se obtuvieron los intermedios 5A (856 mg, rendimiento 21 %) y 5B (209 mg, rendimiento 5 %).

10

### Síntesis de Ejemplos

15

**Ejemplos 1 y 2:** (5s,8s)-8-(Bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadi Spiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona y (5r,8r)-8-(bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadi Spiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



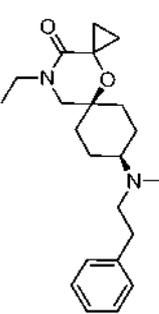
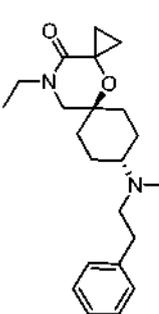
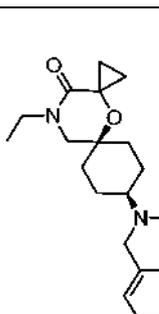
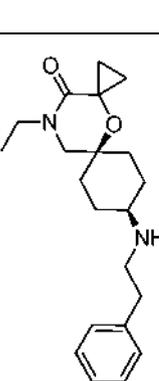
20

A una solución del intermedio 4A (90 mg, 0.38 mmol) en THF anhidro (3.8 mL), se añadieron bencilamina (0.041 mL, 0.38 mmol), ácido acético (0.022 mL, 0.38 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (107 mg, 0.50 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. Se añadió NaOH 1 N y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, C18, con un gradiente de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso con pH 8 a acetonitrilo, para obtener los ejemplos 1 (25 mg, 20 % de rendimiento) y 2 (27 mg, 22 % de rendimiento)

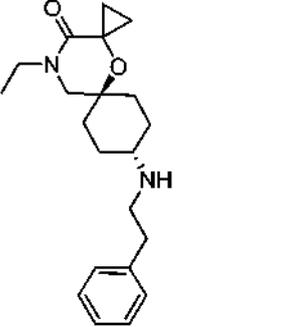
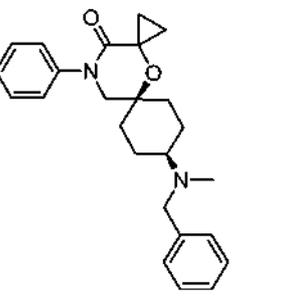
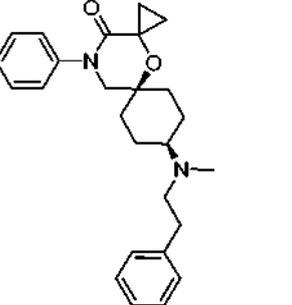
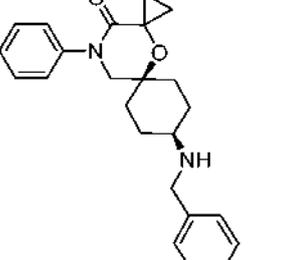
HPLC, tiempo de retención (Ej. 1): 3.08 min; MS: 329.2 (M+H).

HPLC, tiempo de retención (Ej. 2): 3.36 min; MS: 329.2 (M+H).

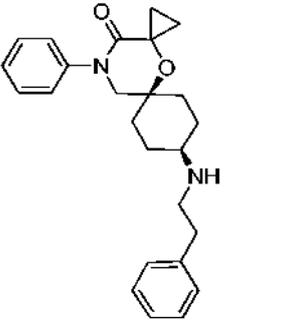
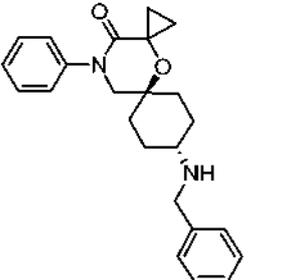
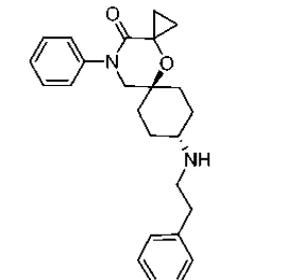
10 Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 3-13 empleando los materiales de partida adecuados:

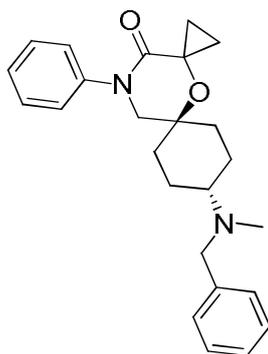
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
3		(5S,8S)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,61	357,2
4		(5R,8R)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,90	357,2
5		(5S,8S)-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,82	343,2
6		(5S,8S)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,16	343,2

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
7		(5R, 8R)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3] tridecan-13-ona	3,39	343,2
8		(5S,8S -8-[bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa- 12-azadiespiro[2.1.5.3] tridecan-13-ona	4,59	391,2
9		(5S,8S -8-[metil(2-feniletíl)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,40	405,2
10		(5S,8S -8- (bencilamino)-12-fenil-4-oxa-1 2-azadiespiro[2.1.5.3] tridecan-13-ona	3,87	377,2

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
11		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,90	391,2
12		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-8-(bencilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,08	377,2
13		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,05	391,2

**Ejemplo 14: (5*R*,8*R*)-8-[Bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona**

5

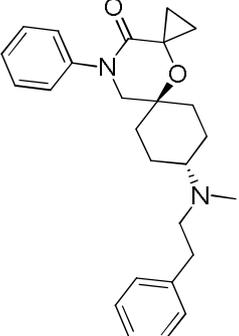
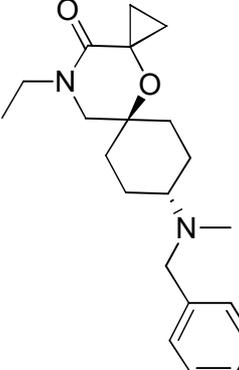
A una solución del ejemplo 12 (37 mg, 0.098 mmol) en MeOH (0.4 mL), se añadió formaldehído acuoso (0.13 mL, 37 % en peso, 1.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0.295 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 h, se añadió una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, C18, con un gradiente de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso con pH 8 a acetonitrilo, para obtener el compuesto del título (15 mg, 39 % de rendimiento).

10

HPLC, tiempo de retención: 4.76 min; MS: 391.2 (M+H).

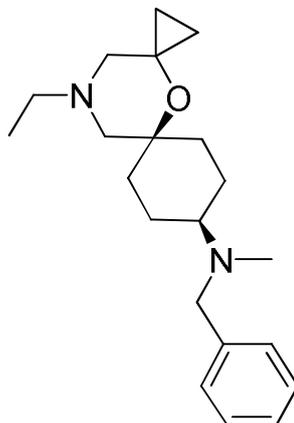
15

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 15-16 empleando los materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
15		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-8-[metil(2-feniletil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,59	405,2
16		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,30 (método B)	343,2

**Ejemplo 17: (5*S*,8*S*)-*N*-Bencil-12-etil-*N*-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina**

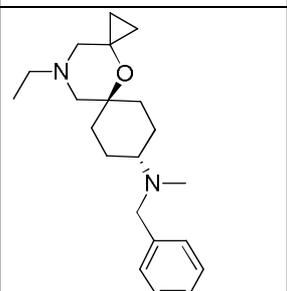
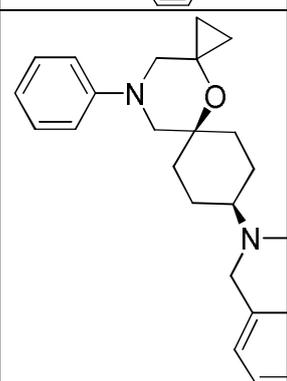
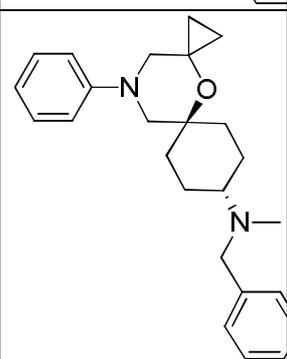
5



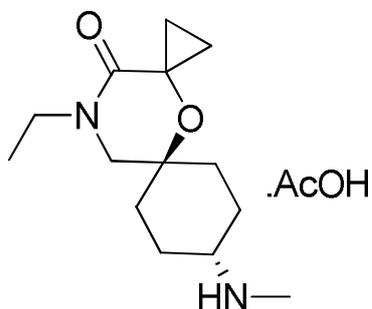
10 A una solución del ejemplo 5 (0.105 g, 0.30 mmol) en THF (0.2 mL), enfriada a 0 °C, se añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> (0.41 mL, 1 M en THF, 0.41 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por elución a través de un cartucho de resina de intercambio iónico de ácido (SCX), para obtener el compuesto del título (73 mg, 73 % de rendimiento).

15 HPLC, tiempo de retención: 4.28 min; MS: 329.2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 18-20 empleando los materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
18		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- <i>N</i> -bencil-12-etil- <i>N</i> -metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	4,50	329,2
19		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	5,66	377,2
20		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	5,78	377,2

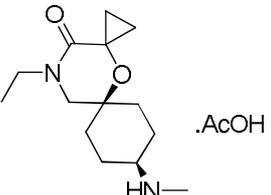
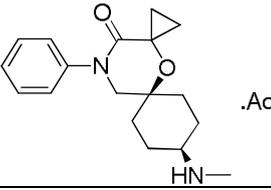
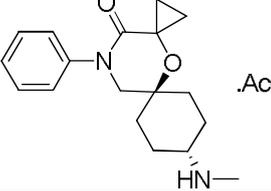
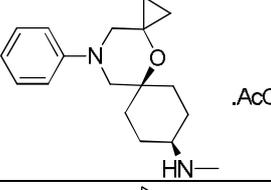
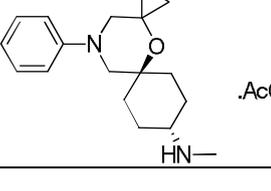
**Ejemplo 21: Acetato de (5*R*,8*R*)-8-(metilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona**



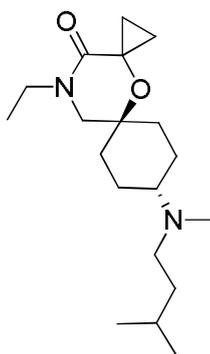
5 Una mezcla del ejemplo 16 (0.279 g, 0.81 mmol), AcOH (0.047 mL, 0.81 mmol) y paladio (30 mg, 10 % en peso sobre carbón) en MeOH (3 mL) se agitó a 3 bares de H<sub>2</sub> a 50 °C durante 1 día. El catalizador se separó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (253 mg, 99 % de rendimiento).

10 HPLC, tiempo de retención: 1.64 min; MS: 253.2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 22-26 empleando los materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
22		acetato de (5S,8S)-12-etil-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	1,39	253,2
23		acetato de (5S,8S)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,40	301,1
24		acetato de (5R,8R)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,34	301,1
25		acetato de (5S,8S)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	3,04	287,2
26		acetato de (5R,8R)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	3,10	287,2

**Ejemplo 27: (5R,8R)-12-Etil-8-[metil(3-metilbutil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona.**



5

Una mezcla del ejemplo 21 (0.253 g, 0.81 mmol), 1-bromo-3-metilbutano (0.15 mL, 0.13 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.56 g, 4.06 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, C18, gradiente de  $NH_4HCO_3$  acuoso con pH 8 a acetonitrilo, para obtener el compuesto del título (103 mg, 39 % de rendimiento).

10

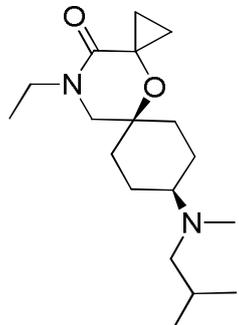
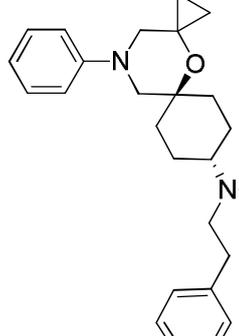
HPLC, tiempo de retención: 3.39 min; MS: 323.2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 28-34 empleando los materiales de partida adecuados:

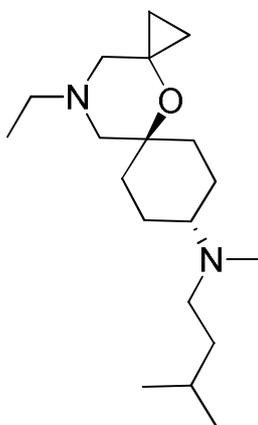
15

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
28		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-12-etil-8-[metil(3-metilbutil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,13 (método B)	323,2
29		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,79	371,2
30		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,01	371,2
31		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	4,85	357,3
32		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	4,96	357,3

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
33		(5S,8S)-12-etil-8-[metil(2-metilpropil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,00 (método B)	309,2
34		(5R,8R)-N-metil-12-fenil-N-(2-feniletil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	5,68 (método B)	391,2

**Ejemplo 35: (5R,8R)-12-Etil-N-metil-N-(3-metilbutil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina**



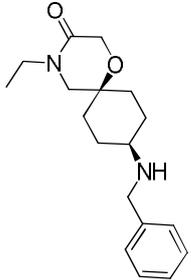
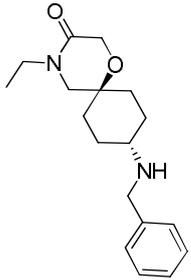
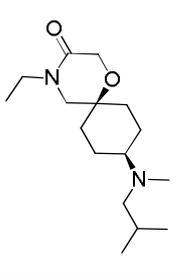
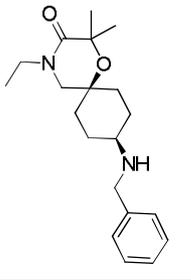
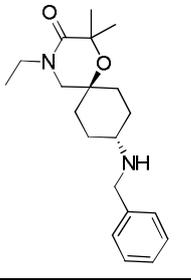
5

A una solución del ejemplo 27 (64 mg, 0.19 mmol) en THF (0.4 mL) se añadió una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (0.6 mL, 1 M en THF, 0.6 mmol) gota a gota a TA. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. Se añadió más solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (0.5 mL, 1 M en THF, 0.5 mmol) y se agitó a 65 °C durante 5 h. Se añadió una solución de NaOH acuoso 1 M (0.12 mL) cuidadosamente, enfriando la mezcla con un baño de hielo-agua, y después se calentó hasta 70 °C durante 6 h. Tras enfriar hasta TA, se evaporó el THF y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, 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 (20 mg, 33 % de rendimiento).

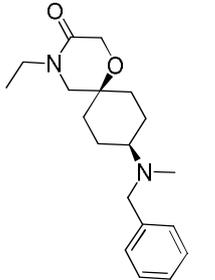
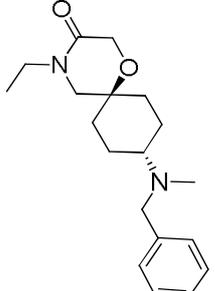
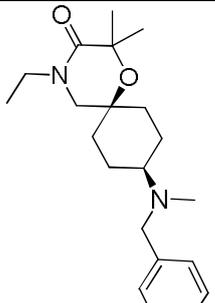
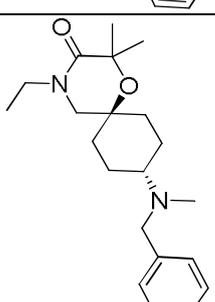
HPLC, tiempo de retención: 3.68 min; MS: 309.2 (M+H).

Los **Ejemplos 36 a 40** fueron preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 1, utilizándose materiales de partida adecuados.

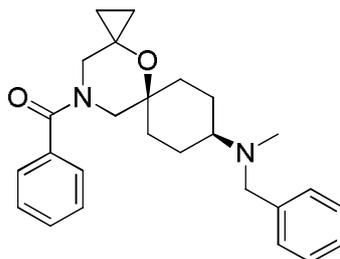
20

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
36		(6s,9s)-9-(benzilamino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	2,98 (B)	303,2
37		(6r,9r)-9-(benzilamino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,11 (B)	303,2
38		(6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	2,46	283,2
39		(6s,9s)-9-(benzilamino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,26	331,2
40		(6r,9r)-9-(benzilamino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,48	331,2

Los **Ejemplos 41 a 44** fueron preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 14. utilizándose materiales de partida adecuados.

EJ	Estructuras	Nombre químico	Tiempo Retención (min)	MS (M+H)
41		(6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,34	317,2
42		(6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,55	317,2
43		(6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	4,19 (B)	345,2
44		(6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	4,31 (B)	345,2

**Ejemplo 45: ((5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona**



Paso 1. (5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. Después del procedimiento de

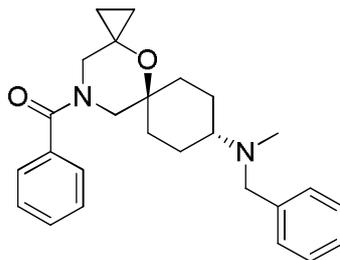
metilación descrito en el Ejemplo 14, y utilizándose el intermedio 5A (856 mg, 2.85 mmol) como material de partida, se obtuvo el compuesto del título (609 mg, rendimiento 68 %)

5 Paso 2. (5s,8s)-N-bencil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina. A una solución del producto obtenido en el paso 1 (587 mg, 1.87 mmol) en THF (2.3 mL), se le añadió una solución de LiAlH<sub>4</sub> (5.6 mL, 1 M en THF, 5.6 mmol) gota a gota a 0-5 °C. La mezcla reactiva fue seguidamente sometida a agitación a 50 °C durante la noche. Se añadió solución de LiAlH<sub>4</sub> adicional (1 mL, 1 M en THF, 1.9 mmol) y se sometió nuevamente a agitación a 50 °C durante la noche. Se añadió cuidadosamente 1M NaOH y acetato de etilo y la mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de celite. Las fases fueron separadas y se filtró la fase a través de una almohadilla de celite. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue reextraída mediante acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas con lo que se obtuvo el compuesto del título como un producto bruto (611 mg, exceso de peso, rendimiento cuantitativo supuesto).

15 Paso 3. Compuesto del título. A una solución del producto obtenido en el paso 2 (560 mg, 1.87 mmol) en DCM (6.7 mL), enfriado a 0 °C, se le añadió cloruro de benzoilo (0.26 mL, 2.24 mmol) y trietilamina (0.39 mL, 2.8 mmol) gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reactiva fue sometida a agitación durante la noche y seguidamente se le añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, tratadas con 1M NaOH, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de flash, silicagel, gradiente DCM a MeOH:DCM (1:4) con lo que se obtuvo el compuesto del título (563 mg, rendimiento 74 %).

HPLC: tiempo de retención (Método B): 4.64 min; MS: 405.2 (M+H).

25 **Ejemplo 46: ((5r,8r)-8-[bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona**



30 Se preparó el producto de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 45, utilizándose el intermedio 5B como material de partida.

HPLC: tiempo de retención (Método B): 4.81 min; MS: 405.2 (M+H).

35 Los **Ejemplos 47 a 50** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, utilizándose materiales de partida adecuados:

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de Ret. (min)	MS (M+H)
47		(6s,9s)-4-etil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato	0,66	227,1

(continuación)

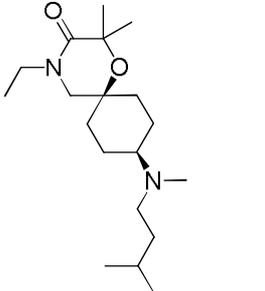
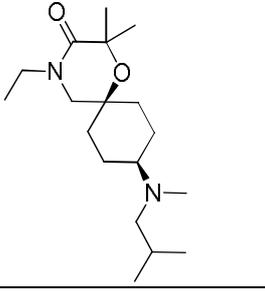
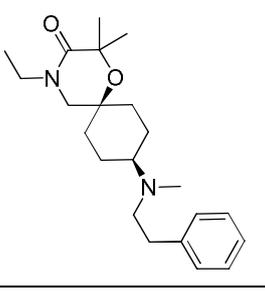
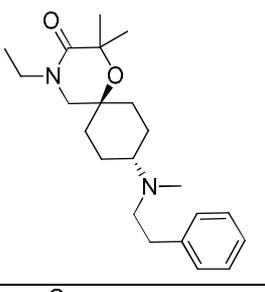
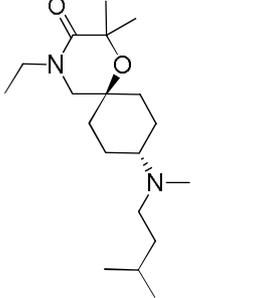
EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de Ret. (min)	MS (M+H)
48		.AcOH (6s,9s)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato	1,66 (B)	255,2
49		.AcOH (6r,9r)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato	1,8 (B)	255,1
50		.AcOH ((5s,8s)-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona acetato	2,48 (B)	315,2

Los **Ejemplos 51 a 60** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, utilizándose materiales de partida adecuados:

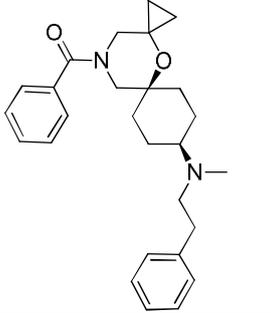
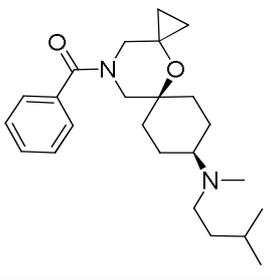
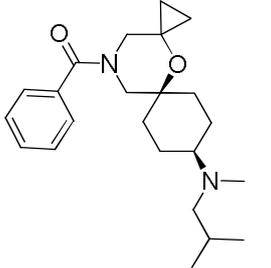
5

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
51		(6s,9s)-4-etil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,34 (B)	331,2
52		(6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	2,82 (B)	297,2

(continuación)

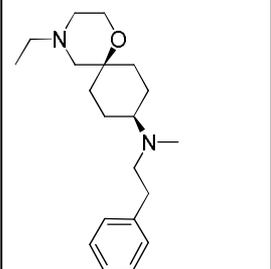
EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
53		(6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,29 (B)	325,2
54		(6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,15 (B)	311,2
55		(6s,9s)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metil(fenil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,85 (B)	359,2
56		(6r,9r)-4-etil-2,2-dimetil-9-(metil(fenil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	4,06 (B)	359,2
57		(6r,9r)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2,2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona	3,45 (B)	325,3

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
58		((5s,8s)-8-[metil(fenetil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona	4,43 (B)	419,2
59		((5s,8s)-8-[isopentil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona	3,94 (B)	385,2
60		((5s,8s)-8-[isobutil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona	3,78 (B)	371,2

Los **Ejemplos 61 a 68** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso 2 del Ejemplo 45, utilizándose materiales de partida adecuados:

5

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
61		(6s,9s)-4-etil-N-metil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	3,68 (B)	317,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
62		(6s,9s)-N-bencil-4-etil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	5,84 (B)	331,2
63		(6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N-metil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	3,10 (B)	283,3
64		(6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	4,64 (B)	311,3
65		(6s,9s)-4-etil-N-isobutil-N,2,2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	4,52 (B)	297,3
66		(6s,9s)-4-etil-N,2,2-trimetil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina	5,26 (B)	345,3

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
67		(5s,8s)-12-bencil-N-metil-N-(2-feniletíl)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	5,75 B)	405,3
68		(5s,8s)-12-bencil-N-isobutil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina	5,14 (B)	357,3

**Tabla de Ejemplos con unión al receptor  $\sigma_1$ :****ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

5

**Estudio farmacológico****Ensayo de un radioligando del receptor  $\sigma_1$  humano**

- 10 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor  $\sigma_1$  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  $\mu$ 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  $\mu$ 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
- 15 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:**

- Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos del receptor  $\sigma_1$ , es una modalidad muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos del receptor  $\sigma_1$  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  $\sigma_1$  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  $\sigma_1$ , se presentan en particular los siguientes resultados de unión:

ES 2 794 801 T3

EJ	$K_i - \sigma_1$
1	+
2	++
3	+++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	+++
9	++
10	+
11	++
12	+
13	+
14	++
15	++
16	+++
17	++
18	++
19	+++
20	+++
21	+

(continuación)

<b>EJ</b>	<b>Ki- <math>\sigma</math>1</b>
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	++
28	++
29	++
30	+++
31	+++
32	+++
33	++
34	+++
35	++
36	+
37	+
38	++
39	+
40	+

(continuación)

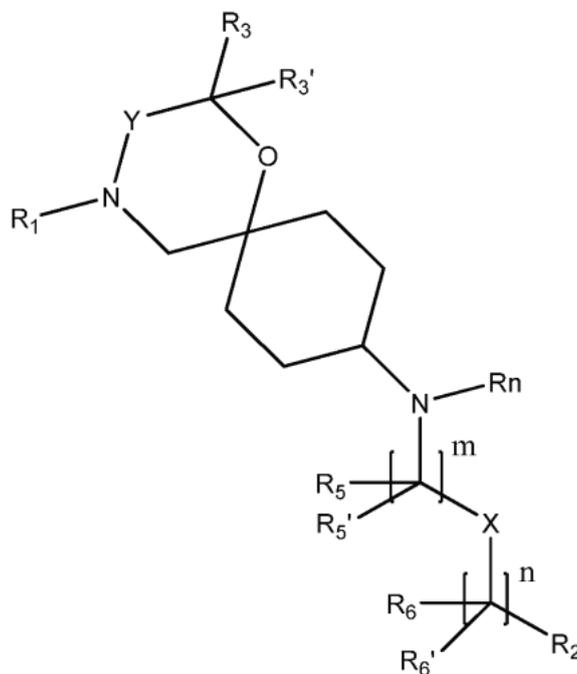
<b>EJ</b>	<b>Ki- <math>\sigma</math>1</b>
41	++
42	+++
43	+++
44	++
45	+++
46	++
47	+
48	+
49	+
50	+
51	++
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	++
60	++

(continuación)

<b>EJ</b>	<b>Ki- <math>\sigma</math>1</b>
61	+++
62	+++
63	++
64	+++
65	+++
66	+++
67	+++
68	+++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula general (I):



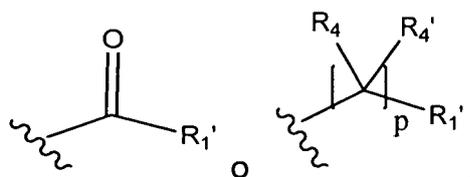
(I)

5

en la que

R<sub>1</sub> es

10



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

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

p es 0, 1 o 2;

Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-;

X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, -O-, -C(O)-, -C(O)NR<sub>7</sub>-, -NR<sub>7</sub>C(O)- o -C(O)O-;

15

20

donde R<sub>x</sub> se selecciona entre halógeno, -OR<sub>7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>x</sub> se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>7</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

25

R<sub>1</sub>' se selecciona entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30

R<sub>3</sub> y R<sub>3</sub>' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub>

sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o alquiheterociclilo sustituido o no sustituido;

como alternativa,  $R_3$  y  $R_{3'}$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar 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 y alquino  $C_{2-6}$  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 y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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;

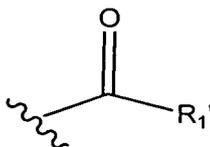
$R_6$  y  $R_{6'}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido,  $-CHOR_8$  y  $-C(O)OR_8$ ;

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;

$R_n$  se selecciona 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;

con la condición de que cuando Y es  $-C(O)-$ , entonces  $R_1$  no sea



2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en el que X es un enlace.

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

$R_{1'}$  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; preferentemente  $R_{1'}$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; más preferentemente,  $R_{1'}$  es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido.

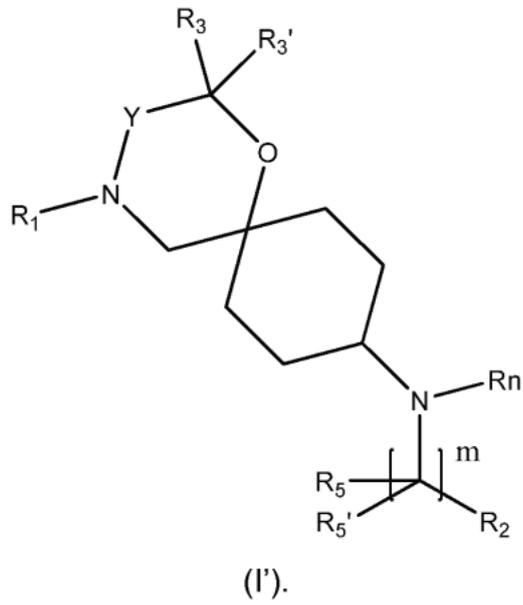
4. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

$R_2$  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; preferentemente  $R_2$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; más preferentemente,  $R_2$  se selecciona entre hidrógeno, isopropilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido.

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

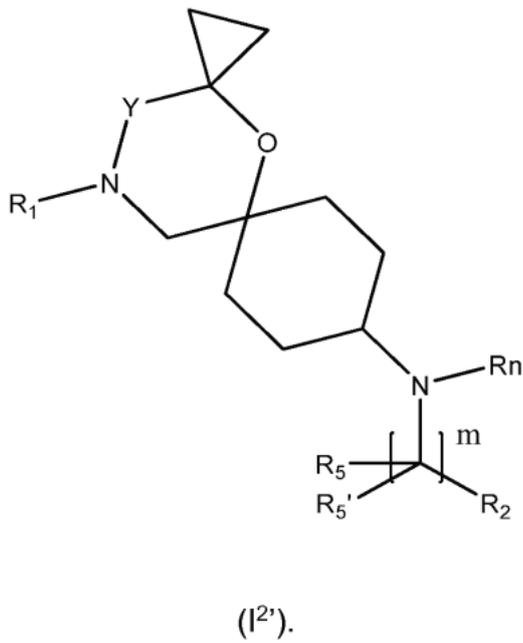
$R_3$  y  $R_{3'}$  considerados junto con el átomo de C conector pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido; preferentemente  $R_3$  y  $R_{3'}$  forman un ciclopropilo sustituido o no sustituido.

6. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I')



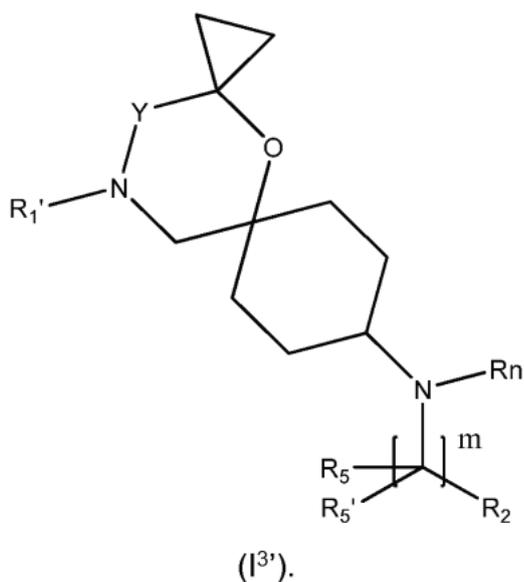
7. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I<sup>2</sup>)

5



8. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I<sup>3</sup>)

10



9. El compuesto de Fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto se selecciona entre:

5

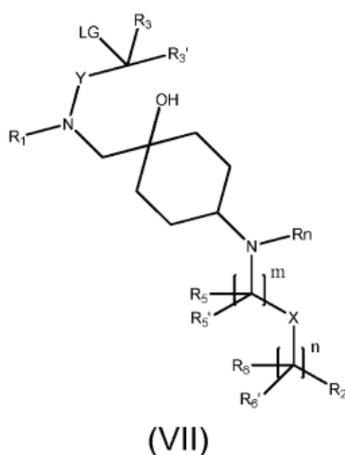
- (5s,8s)-8-(bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-8-(bencilamino)-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-12-etil-8-[metil(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-12-etil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-8-[bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-8-[metil(2-feniletíl)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-8-(bencilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-8-(bencilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-12-fenil-8-[(2-feniletíl)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-8-[bencil(metil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-8-[metil(2-feniletíl)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8r)-8-[bencil(metil)amino]-12-etil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-N-bencil-12-etil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5r,8r)-N-bencil-12-etil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5s,8s)-N-bencil-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5r,8r)-N-bencil-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5r,8r)-12-etil-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
- (5s,8s)-12-etil-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
- (5s,8s)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
- (5r,8r)-8-(metilamino)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona acetato
- (5s,8s)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina acetato
- (5r,8r)-N-metil-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina acetato
- (5s,8s)-12-etil-8-[metil(3-metilbutil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-8-[metil(3-metilbutil)amino]-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5s,8s)-N-metil-N-(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5r,8r)-N-metil-N-(3-metilbutil)-12-fenil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5s,8s)-12-etil-8-[metil(2-metilpropil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (5r,8r)-N-metil-12-fenil-N-(2-feniletíl)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5r,8r)-12-etil-N-metil-N-(3-metilbutil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina

10. El compuesto de la fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el compuesto se selecciona entre:

- (6s,9s)-9-(bencilamino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-9-(bencilamino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-9-(bencilamino)-4-etil-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-9-(bencilamino)-4-etil-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-9-(bencil(metil)amino)-4-etil-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- ((5s,8s)-8-[Bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
- ((5r,8r)-8-[Bencil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
- (6s,9s)-4-etil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
- (6s,9s)-4-etil-2.2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
- (6r,9r)-4-etil-2.2-dimetil-9-(metilamino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona acetato
- ((5s,8s)-8-(metilamino)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona acetato
- (6s,9s)-4-etil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-4-etil-9-(isobutil(metil)amino)-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6s,9s)-4-etil-2.2-dimetil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-4-etil-2.2-dimetil-9-(metil(fenetil)amino)-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- (6r,9r)-4-etil-9-(isopentil(metil)amino)-2.2-dimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-3-ona
- ((5s,8s)-8-[metil(fenetil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
- ((5s,8s)-8-[isopentil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
- ((5s,8s)-8-[isobutil(metil)amino]-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-12-il)(fenil)metanona
- (6s,9s)-4-etil-N-metil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (6s,9s)-N-bencil-4-etil-N.2.2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N-metil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (6s,9s)-4-etil-N-isopentil-N.2.2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (6s,9s)-4-etil-N-isobutil-N.2.2-trimetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (6s,9s)-4-etil-N.2.2-trimetil-N-fenetil-1-oxa-4-azaespiro[5.5]undecan-9-amina
- (5s,8s)-12-bencil-N-metil-N-(2-feniletil)-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina
- (5s,8s)-12-bencil-N-isobutil-N-metil-4-oxa-12-azadiespiro[2.1.5.3]tridecan-8-amina

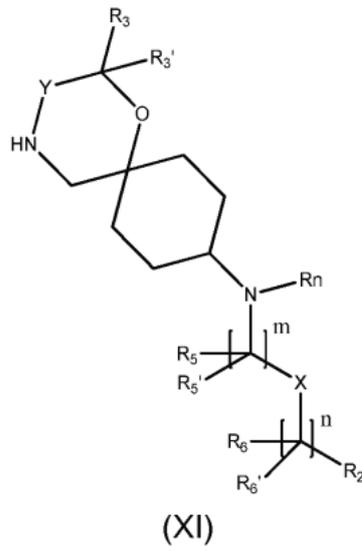
11. Un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde, cuando  $R_1$  es  $-(CR_4R_4)_pR_1'$ , dicho proceso comprende:

- 5 a) la ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VII

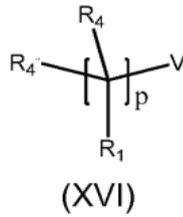


10

- o
- b) la reacción de un compuesto de fórmula XI



con un compuesto de fórmula XVI

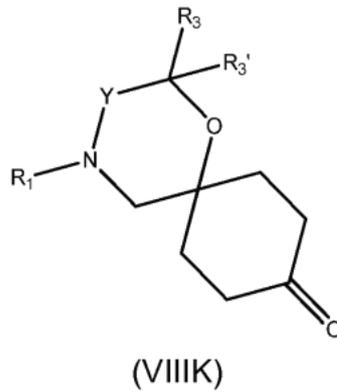


5

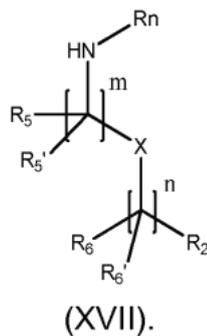
o

10

c) la incorporación del grupo  $-N(R_n)(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$  mediante reacción de una cetona de fórmula VIIIK



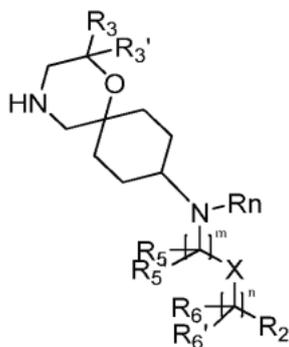
con una amina de fórmula XVII



15

12. Un proceso para la preparación del compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 10, en donde Y es CH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> es -C(O)-R<sub>1'</sub>, dicho proceso comprende: hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXXIV



(XXXIV)

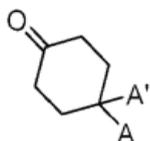
5 con un agente acilante de fórmula XXXVI



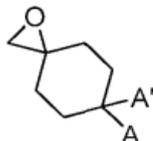
(XXXVI).

10 13. Uso de compuestos de Fórmula II, IIP, III, IIIP, XIII, XIIIP, XII, IV, V, VP, VI, XIV, XIVP, X, XP, VII, VIIP, XV, XVP, XVK, XI, XIP, XIK, XVI, VIIP, VIHK, XVII, Ie, XXIP, XXI, XXII, XVIII, XVIIIK, Ic, XIX, XIXP, XX, XXK, XXIV, XXIVP, XXIVK, XXVI, XXVIP, XXVIK, XXIIIP, XXIIHK, Ig, XXVP, XXVK, Ih, XXVIIP, XXVIHK, XXVIIa, XXIXP, XXIXK, XXVIIIb, XXXP, XXXK, XXVIIIc, XVIIIIP, XVIIIHK, XVII, Im, XXXIIIP, XXXIIHK, In, XXXVP, XXXVK, XXXII, XXXIIP, XXXIHK, XXXIV, XXXIVP, XXXVI, XXXVIIP, XXXVIHK, XXXP, XXXK, XXXIP, XXXIK o XVII

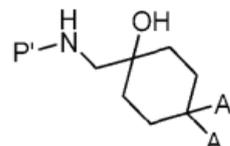
15



II A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

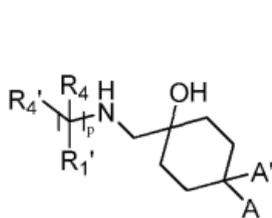


III A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

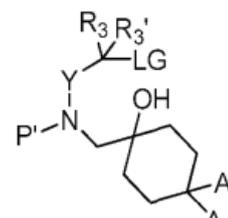


XIII A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

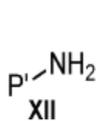
IIP A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O    IIIP A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O    XIIIIP A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O



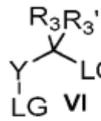
IV VP A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O



XIV A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

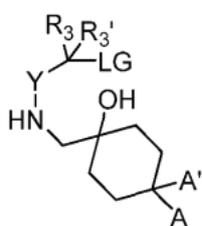


XII

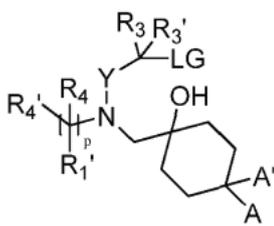


VI

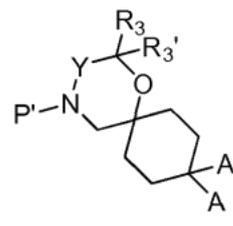
XIVP A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O



**X** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H



**VII** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

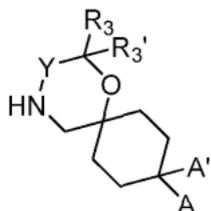


**XV** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**XP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C

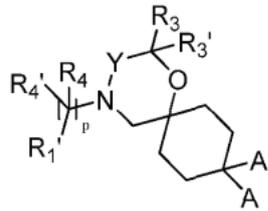
**VIIIP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O

**XVP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XVK** A,A'=(C=O)



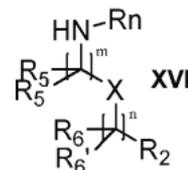
**XI** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**XIP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XIK** A,A'=(C=O)

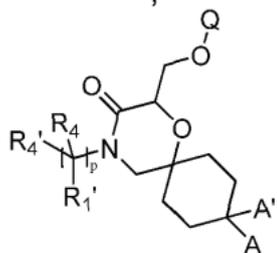


**Ia** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**VIIIP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**VIIIK** A,A'=(C=O)

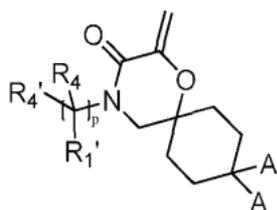


**XVII**

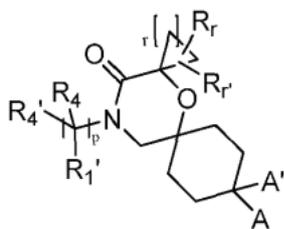


**Ie** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**XXIP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XXIK** A,A'=(C=O)

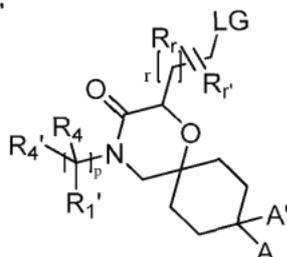


**XXII** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H



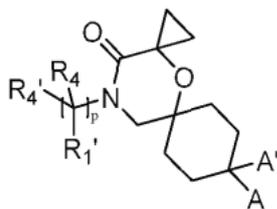
**Ib** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**XVIIIP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XVIIK** A,A'=(C=O)



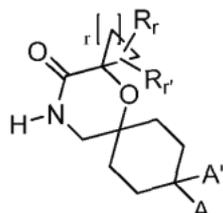
**Ic** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H y LG=halógeno

**XIX** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H y LG ≠halógeno  
**XIXP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O



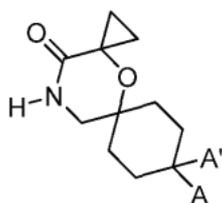
**Id** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

**XXP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XXK** A,A'=(C=O)

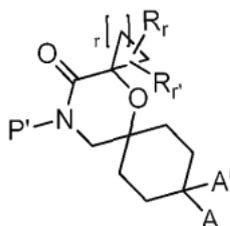


**XXIV** A=N(R<sub>n</sub>)(CR<sub>5</sub>R<sub>5'</sub>)<sub>m</sub>X(CR<sub>6</sub>R<sub>6'</sub>)<sub>n</sub>R<sub>2</sub>  
y A'=H

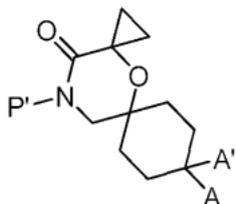
**XXIVP** A,A'=OAlquilo o A-A'=O(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>O  
**XXIVK** A,A'=(C=O)



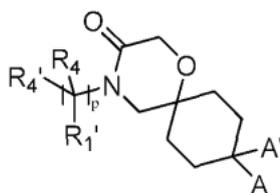
**XXVI**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXVIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXVIK**  $A,A'=(C=O)$



**XXVII**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXVIIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXVIIK**  $A,A'=(C=O)$

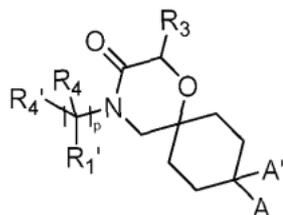


**XXVIII**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXVIII P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXVIII K**  $A,A'=(C=O)$

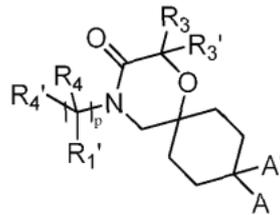


**XXIX**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXIX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXIX K**  $A,A'=(C=O)$

**XXVIIIa**,  
 $R_3X'$

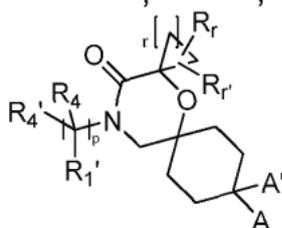


**XXX**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXX P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXX K**  $A,A'=(C=O)$

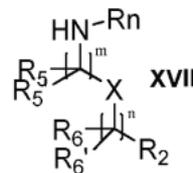


**XXXI**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXXI P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXI K**  $A,A'=(C=O)$

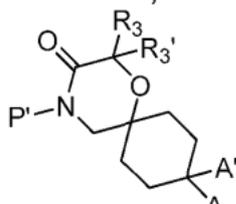
**XXVIIIb**,  
 $R_3X'$



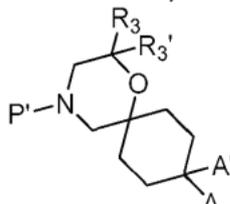
**XXXII**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXXIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXIIK**  $A,A'=(C=O)$



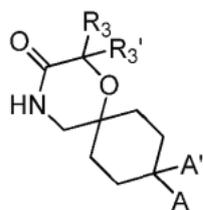
**XXXIII**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXXIIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXIIIK**  $A,A'=(C=O)$



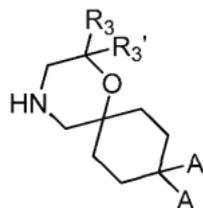
**XXXIV**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXXIV P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXIV K**  $A,A'=(C=O)$



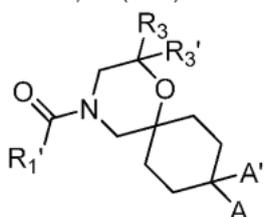
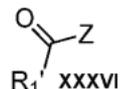
**XXXV**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 $y A'=H$   
**XXXV P**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXV K**  $A,A'=(C=O)$



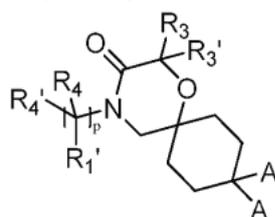
**XXXII**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXXIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXIIK**  $A,A'=(C=O)$



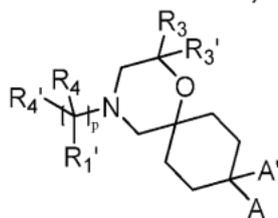
**XXXIV**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXXIVP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$



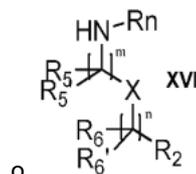
**Io**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXXVIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXVIK**  $A,A'=(C=O)$



**Ij**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXXVIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXVIK**  $A,A'=(C=O)$



**Ik**  $A=N(R_n)(CR_5R_5')_mX(CR_6R_6')_nR_2$   
 y  $A'=H$   
**XXXIIP**  $A,A'=OAlquilo$  o  $A-A'=O(CH_2)_aO$   
**XXXIK**  $A,A'=(C=O)$



5 para la preparación del compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

10 15. Un compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

15 16. Un compuesto de Fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 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.