

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 358**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2016** **PCT/EP2016/001743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.04.2017** **WO17067665**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2016** **E 16785348 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2022** **EP 3365338**

54 Título: **Derivados de morfina sustituidos que tienen actividad contra el dolor**

30 Prioridad:

23.10.2015 EP 15382524

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

28.11.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VIRGILI-BERNADO, MARINA y
ALEGRET-MOLINA, CARLOS

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 929 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de morfina sustituidos que tienen actividad contra el dolor

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de morfina sustituidos que tienen afinidad por los receptores sigma, especialmente por los receptores sigma-1 (σ_1), así como al proceso para la preparación de los mismos, a las composiciones que los comprenden y a su uso como medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto muy favorecida en los últimos años por la mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas a las enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardíacos de los opioides. A partir de los estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de los receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento, como la distonía y la discinesia tardía, y las alteraciones motoras asociadas a 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 conocido ligando de los receptores sigma, el rimcazol, tiene efectos clínicos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). Los sitios de unión a sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrógiros de ciertos benzomorfos opiáceos, como (+)SKF-10047, (+)ciclazocina y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos como el haloperidol.

20 "El/los receptor/es sigma", tal y como se utiliza en esta solicitud, es/son bien conocidos y se definen mediante la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, NMDA, dopaminérgicos y otros neurotransmisores u hormonas conocidos (G. Ronsisvalle et al. Puro Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

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

30 El receptor σ_1 es un receptor de tipo no opiáceo que se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, el sistema nervioso central, el ovario, el testículo, la placenta, la glándula suprarrenal, el bazo, el hígado, el riñón y el tracto gastrointestinal), así como en el desarrollo embrionario desde sus etapas más tempranas, y aparentemente está implicado en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos fármacos, como por (+)SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, conocidos ligandos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. el receptor σ_1 es de gran interés en farmacología por su posible papel fisiológico en procesos relacionados con la analgesia, la ansiedad, la adicción, la amnesia, la depresión, la esquizofrenia, el estrés, la neuroprotección y la 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].

40 El receptor σ_2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, el sistema nervioso, el sistema inmunitario, el sistema endocrino, el hígado y el riñón). Los receptores σ_2 pueden ser componentes de una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta vía parece consistir en receptores σ_2 unidos a membranas intracelulares, localizados en orgánulos que almacenan calcio, como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden utilizarse en la ruta de señalización de las células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

45 Los agonistas de los receptores σ_2 inducen cambios en la morfología celular, apoptosis en varios tipos de líneas celulares y regulan la expresión del ARNm de la p-glicoproteína, por lo que son potencialmente útiles como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. De hecho, se ha observado que los agonistas de los receptores σ_2 inducen la apoptosis en líneas celulares de tumores mamarios resistentes a los agentes antineoplásicos comunes que dañan el ADN. Además, los agonistas de los receptores σ_2 potencian los efectos citotóxicos de estos agentes antineoplásicos a concentraciones en las que el agonista no es citotóxico. Así, los agonistas de los receptores σ_2 pueden utilizarse como agentes antineoplásicos a dosis que induzcan la apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, lo que permite utilizar dosis más bajas del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

55 Los antagonistas de los receptores σ_2 pueden prevenir los efectos secundarios motores irreversibles causados por los agentes neurolepticos típicos. De hecho, se ha descubierto que los antagonistas de los receptores σ_2 pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos debilitadores de la discinesia retardada que aparece en los pacientes debido al tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, como el haloperidol. Los receptores σ_2 también

parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

No se conocen los ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos de los fármacos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta de los neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión a sigma (receptores) son elementos plasmáticos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que son ligandos selectivos de sigma (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 posibilidad de que sirva de enlace entre los tres sistemas.

En vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos selectivos. Por lo tanto, la técnica anterior divulga diferentes ligandos del receptor sigma.

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

Los derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] también se divulgaron en EP1847542 así como derivados de pirazol (EP1634873) con actividad farmacológica sobre los receptores sigma.

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

El documento WO2012/125613 divulga amidas de piperidina morfolin-espirocíclicas.

El documento WO2001/027193 divulga derivados de azetidina.

El documento WO2008/087512 divulga agonistas dopaminérgicos de morfolina.

El documento WO2015/091988 divulga compuestos de piperidina que tienen actividad multimodal contra el dolor.

Sin embargo, sigue siendo necesario encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean eficaces, selectivos y/o que tengan buenas propiedades de "drogabilidad", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

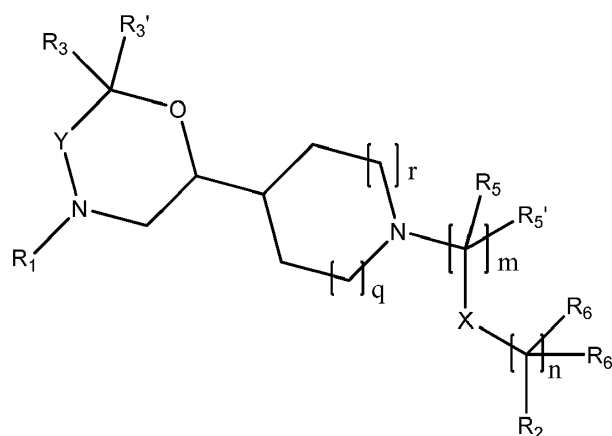
Sorprendentemente, se ha observado que los nuevos derivados de morfolina sustituidos con Fórmula general (I) muestran una afinidad selectiva por el receptor σ_1 que va de buena a excelente. Por lo tanto, estos compuestos son especialmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores Sigma.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad a los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que podría utilizarse para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma.

Como esta invención está dirigida a proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúan como ligandos del receptor σ_1 , es una realización muy preferida si el compuesto tiene una unión expresada como K_i que es preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

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



(I)

en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , X , Y , m , n , q y r son como se definen a continuación en la descripción detallada.

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

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad a los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que podría utilizarse para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma.

Como esta invención está dirigida a proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúan como ligandos del receptor σ_1 , es una realización muy preferida si el compuesto tiene una unión expresada como K_i que es preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

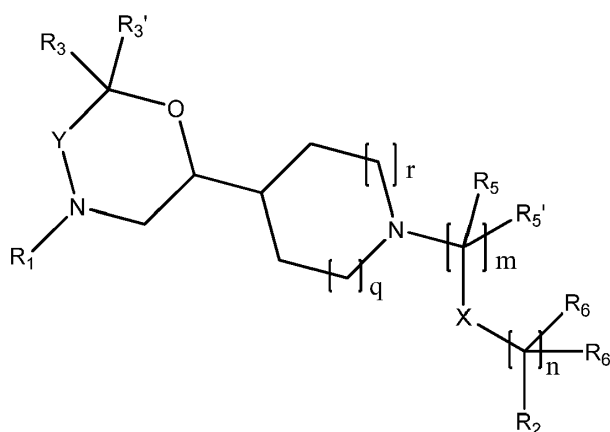
Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostrarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 . Sin embargo, hay que tener en cuenta que las funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen en su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. En consecuencia, las funcionalidades del compuesto deben considerarse dentro de un ancho de banda relativamente amplio.

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

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

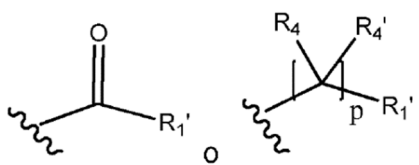
La invención se dirige en un aspecto principal a un compuesto de Fórmula general (I),

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



(I)

donde

 R_1 es5 m es 1, 2, 3, 4 o 5; n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; p es 0 o 1; q es 0, 1 o 2; r es 0, 1 o 2;10 Y es $-CH_2-$ o $-C(O)-$; X es un enlace, $-C(R_xR_{x'})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;donde R_x se selecciona de entre halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, y $-OR_7$;15 $R_{x'}$ se selecciona entre hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido; R_7 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;20 R_1' se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; R_2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;25 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;alternativamente, R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)R_9$; donde R_9 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

5 R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo 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, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

10 alternativamente, R_5 y $R_{5'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

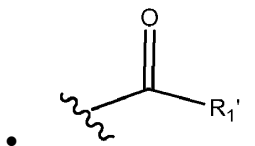
R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_{10}$ y $-C(O)OR_{10}$; donde R_{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

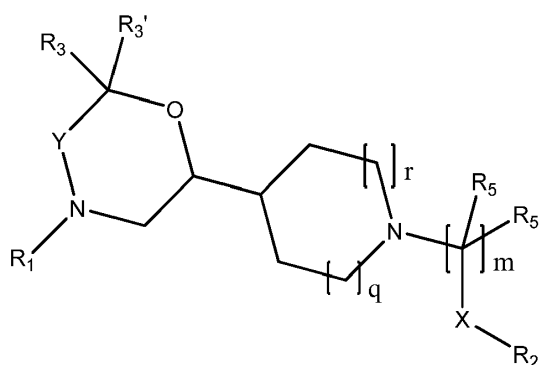
20 En otra realización, estos compuestos de acuerdo con la invención están opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos.

En una realización adicional se aplica la siguiente condición:

25 • cuando Y es $-C(O)-$, entonces R_1 no es



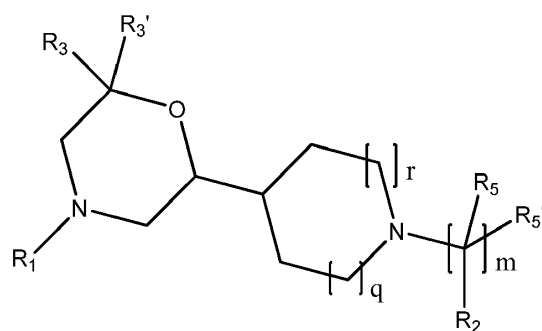
En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I) es un compuesto de la fórmula general (I')



(I')

30 en el que R_1 , R_2 , R_3 , $R_{3'}$, R_5 , $R_{5'}$, X , Y , m , q y r son como se definen en la descripción.

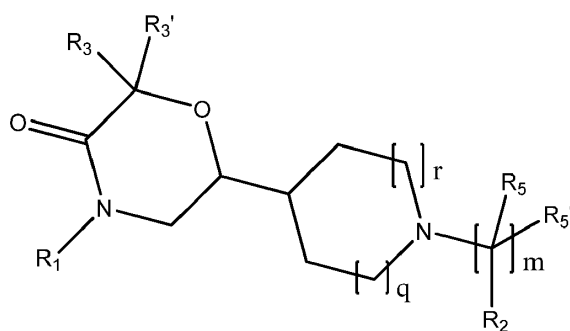
En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto de Fórmula general (I²)



(I^{2'})

en el que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₅, R_{5'}, X, m, q y r son como se definen en la descripción.

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

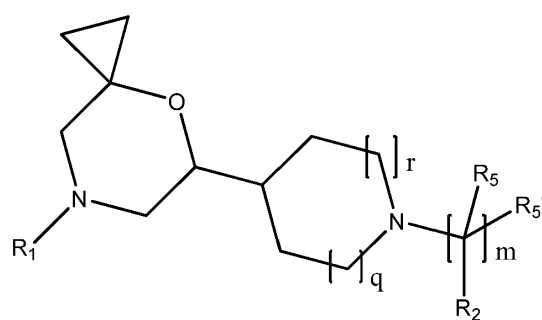


(I^{3'})

5

en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

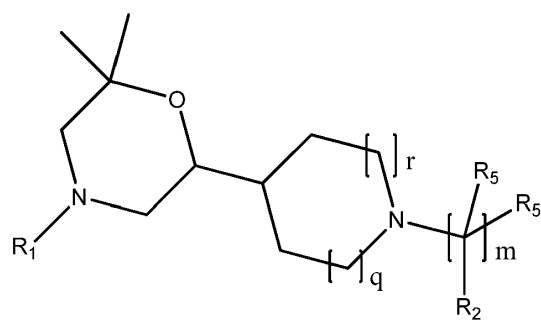
En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{4'})



(I^{4'})

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

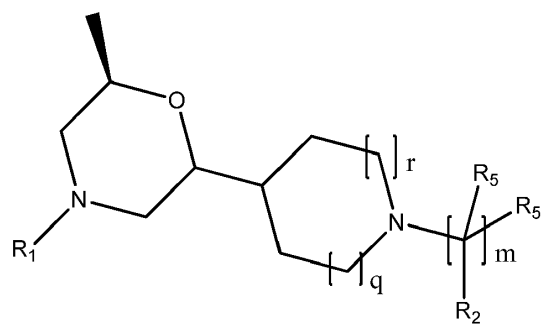
En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{4a'}),



(I4a')

donde R_1 , R_2 , R_5 , $R_{5'}$, m , q y r son como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I4b')

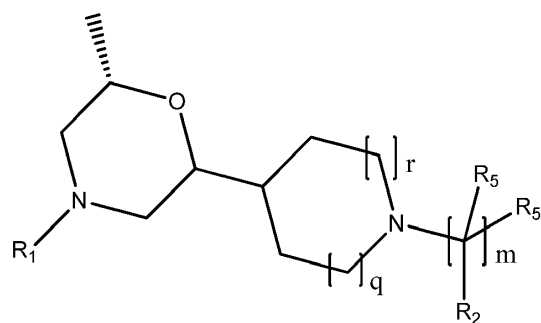


(I4b')

5

donde R_1 , R_2 , R_5 , $R_{5'}$, m , q y r son como se definen en la descripción.

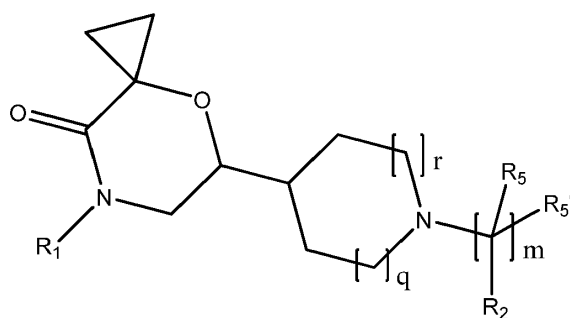
En una realización adicional, los compuestos de la fórmula general (I) son compuestos de la fórmula general (I4c')



(I4c')

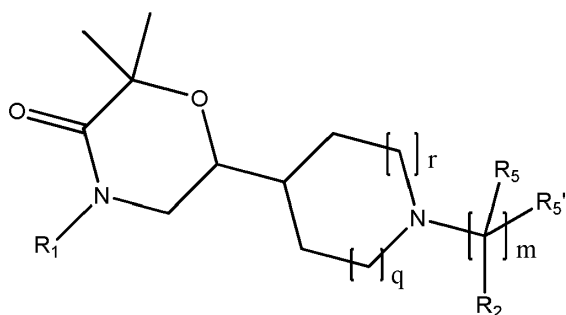
en los que R_1 , R_2 , R_5 , $R_{5'}$, m , q y r son los definidos en la descripción.

10 En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I5')

(I^{5'})

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

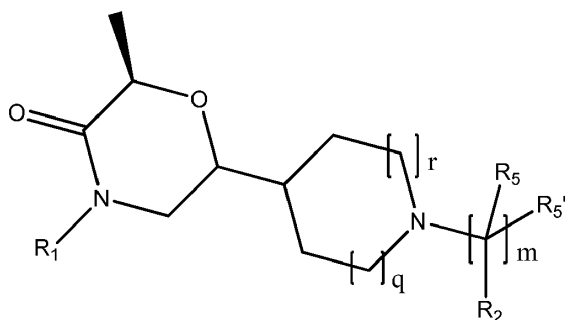
En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{5a'})

(I^{5a'})

5

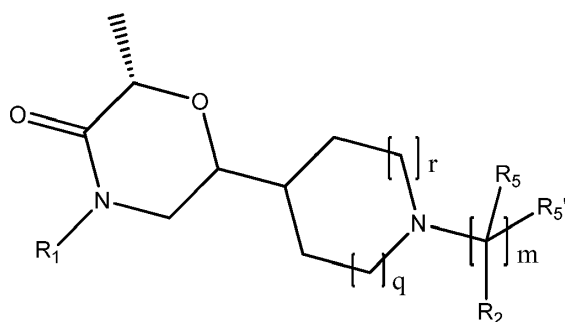
en la que R₁, R₂, R₅, R_{5'}, m, q y r son como se definen en la descripción.

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

(I^{5b'})

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

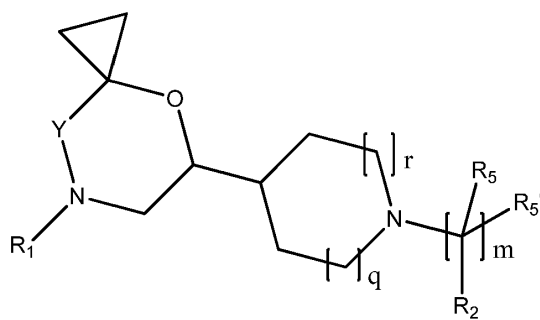
En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{5c'})



(I5c')

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

En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I6^a)

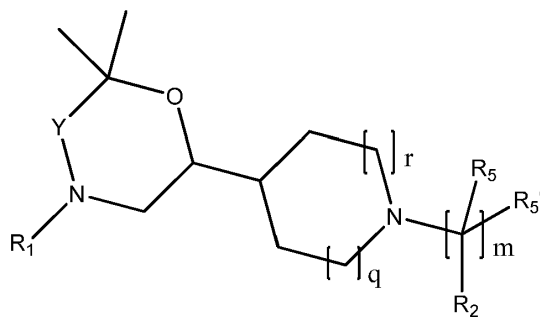


(I6')

5

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

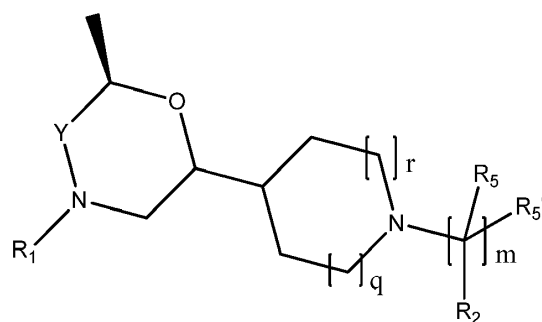
En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I6a')



(I6a')

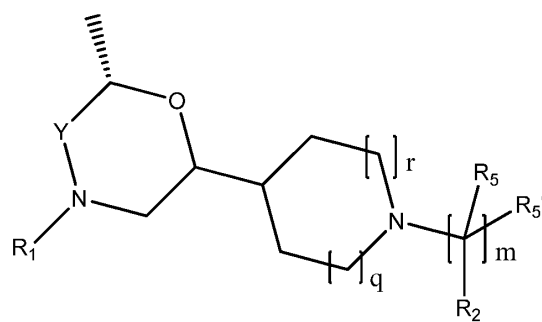
10 en la que R₁, R₂, R₅, R_{5'}, Y, m, q y r son como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I6b')

(I^{6b'})

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

En una realización adicional, para los compuestos de la Fórmula general (I) son compuestos de la Fórmula general (I^{6c'})

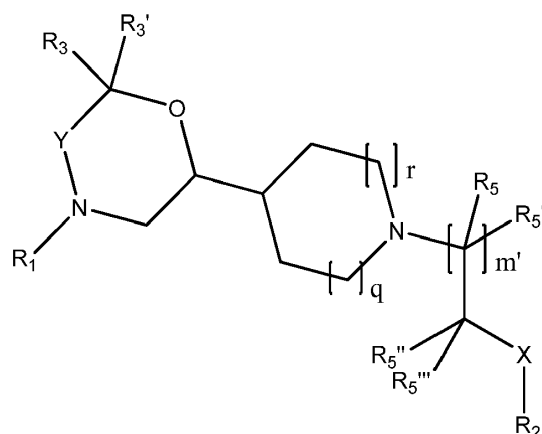
(I^{6c'})

5

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

Para mayor claridad, también se hace referencia a las siguientes afirmaciones en las definiciones de las sustituciones en alquilo, etc., o arilo, etc., en las que se indica que "cuando diferentes radicales R₁ a R_{14''''} y R_x, R_{x'} están presentes simultáneamente en la Fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes". Esta afirmación se refleja en la siguiente Fórmula general (I^{7'}) que se deriva y cae en la Fórmula general (I') así como en la Fórmula (I).

10

(I^{7'})

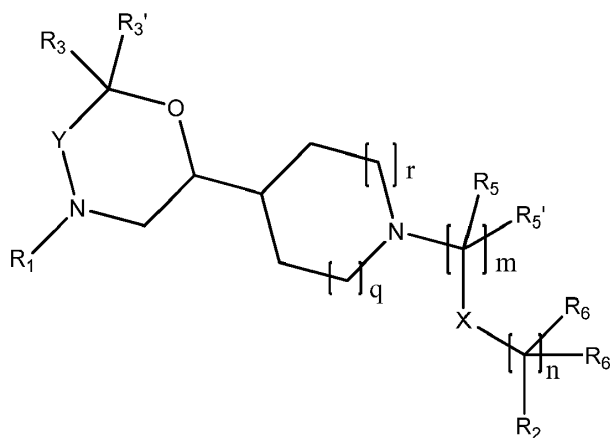
donde R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₅, R_{5'}, X, Y, q y r son como se definen en la descripción. Además, se añaden m' (siendo 0 o 1), R_{5''} y R_{5'''}. Como se ha dicho anteriormente, esta afirmación se refleja así en que R_{5''} y R_{5'''} son o pueden ser diferentes de R₅ y R_{5'} o no y -en consecuencia- que m' sea 0 o 1 es naturalmente el resultado de que m (en general Fórmula (I) o (I') sea 1 o 2).

15

Lo mismo sería aplicable *mutatis mutandis* para las Fórmulas generales como la Fórmula general (I) así como las otras Fórmulas generales (I') a (I^{6c'}) anteriores así como para todos los intermedios de síntesis.

5 A efectos de claridad, todos los grupos y definiciones descritos en la descripción y referidos a los compuestos de Fórmula general (I) se aplican también a los compuestos de Fórmula general (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{4a'}), (I^{5a'}), (I^{6a'}), (I^{4b'}), (I^{5b'}), (I^{6b'}), (I^{4c'}), (I^{5c'}), (I^{6c'}) y también (I^{7'}) así como a todos los intermedios de síntesis, cuando dichos grupos están presentes en las mencionadas fórmulas generales de Markush, ya que los compuestos de fórmula general (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{4a'}), (I^{5a'}), (I^{6a'}), (I^{4b'}), (I^{5b'}), (I^{6b'}), (I^{4c'}), (I^{5c'}), (I^{6c'}) o (I^{7'}) están incluidos en la fórmula general (I).

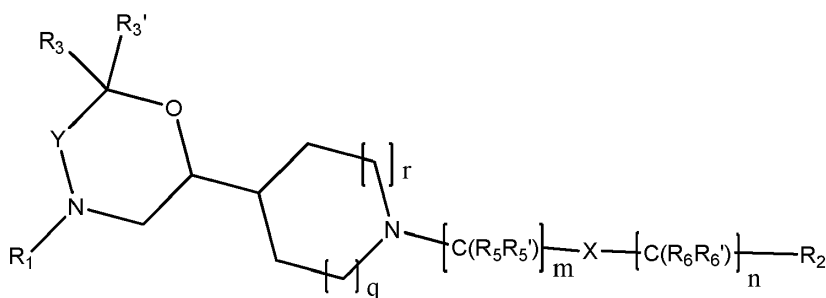
A efectos de claridad, la fórmula general de Markush (I)



10

(I)

es equivalente a



(IZ)

15 , en la que sólo se incluyen C(R₅R_{5'})- y -C(R₆R_{6'})- entre paréntesis y m y n significan el número de veces que se repite -C(R₅R_{5'})- y -C(R₆R_{6'})-, respectivamente. Lo mismo ocurriría con las fórmulas generales de Markush (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{4a'}), (I^{5a'}), (I^{6a'}), (I^{4b'}), (I^{5b'}), (I^{6b'}), (I^{4c'}), (I^{5c'}), (I^{6c'}) o (I^{7'}) y también con todos los intermedios de síntesis.

Además, y para mayor claridad, debe entenderse que naturalmente si m o n son 0, entonces X o R₂ siguen estando presentes en las fórmulas generales de Markush (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{4a'}), (I^{5a'}), (I^{6a'}), (I^{4b'}), (I^{5b'}), (I^{6b'}), (I^{4c'}), (I^{5c'}), (I^{6c'}) o (I^{7'}) y a todos los intermedios de síntesis.

20 En el contexto de esta invención, se entiende que alquilo significa hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Abarca, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, C₁₋₂-alquilo representa C1- o C2-alquilo, C₁₋₃-alquilo representa C1-, C2- o C3-alquilo, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1-, C2-, C3- o C4, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5- o C6, alquilo C₁₋₇ representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- o alquilo C7, alquilo C₁₋₈ representa C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- o alquilo C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-metiletilo, pentilo, 1,1-metilpropilo, 1,2-metilpropilo, 2,2-metilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si está sustituido también CHF₂, CF₃ o CH₂OH. Preferentemente el alquilo se entiende en el contexto de esta invención como alquilo C₁₋₈ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente es alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente es alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo o butilo.

30

Por alquenilo se entiende hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Abarca grupos como, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. Los radicales alquenilo son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención, el alquenilo es alquenilo C_{2-10} o alquenilo C_{2-8} como el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo, el hexileno, el heptileno o el octileno; o es alquenilo C_{2-6} como el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo o el hexileno; o es alquenilo C_{2-4} , como el etileno, el propileno o los butilenos.

Se entiende por alquinilo los hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar sin sustituir o sustituidos una o varias veces. Abarca grupos como, por ejemplo, $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ (1-propinilo). Preferentemente, el alquinilo en el contexto de esta invención es alquinilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-8} como el eteno, el propino, el butieno, el penteno, el hexino, el hepteno o el octino; o es alquinilo C_{2-6} como el eteno, el propino, el butieno, el penteno o el hexino; o es alquinilo C_{2-4} como el eteno, el propino, el butieno, el penteno o el hexino.

En relación con el alquilo (también en el alquilarilo, el alquilheterocicloalquilo o el alquilocicloalquilo), el alquenilo, el alquinilo y el O-alquilo -a menos que se defina de otro modo- el término sustituido en el contexto de esta invención se entiende como la sustitución de al menos un radical de hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), $-\text{NR}_c\text{R}_c''$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$, haloalquilo, haloalcoxi o -Oalquilo C_{1-6} , estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{13} , (estando R_c' representado por $\text{R}_{11'}$, $\text{R}_{12'}$, $\text{R}_{13'}$; estando R_c'' representado por $\text{R}_{11''}$, $\text{R}_{12''}$, $\text{R}_{13''}$; siendo R_c''' representado por $\text{R}_{11'''}$, $\text{R}_{12'''}$, $\text{R}_{13'''}$) donde R_1 a $\text{R}_{14'''}$ y R_x y R_x' son como se definen en la descripción, y donde cuando diferentes radicales R_1 a $\text{R}_{14'''}$ y R_x y R_x' están presentes simultáneamente en la Fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Más preferentemente en relación con alquilo (también en alcarilo, alquilheterocicloalquilo o alquilocicloalquilo), alquenilo, alquinilo u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier alquilo (también en alcarilo, alquilheterocicloalquilo o alquilocicloalquilo) alquenilo, alquinilo u O-alquilo que esté sustituido lo está con uno o más de los halógenos (F, Cl, Br, I), $-\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_c\text{R}_c''$, haloalquilo, haloalcoxi o -Oalquilo C_{1-6} , estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{13} , (estando R_c' representado por $\text{R}_{11'}$, $\text{R}_{12'}$, $\text{R}_{13'}$; estando R_c'' representado por $\text{R}_{11''}$, $\text{R}_{12''}$, $\text{R}_{13''}$; siendo R_c''' representado por $\text{R}_{11'''}$, $\text{R}_{12'''}$, $\text{R}_{13'''}$), donde R_1 a $\text{R}_{14'''}$ y R_x y R_x' son como se definen en la descripción, y donde cuando diferentes radicales R_1 a $\text{R}_{14'''}$ y R_x y R_x' están presentes simultáneamente en la Fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

Es posible más de una sustitución en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con el mismo o diferentes sustituyentes. Esto incluye, por ejemplo, la sustitución de 3 hidrógenos en el mismo átomo de C, como en el caso de CF_3 , o en diferentes lugares de la misma molécula, como en el caso de, por ejemplo, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

En el contexto de esta invención, se entiende que el haloalquilo significa que un alquilo está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Comprende, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$. Preferentemente el haloalquilo se entiende en el contexto de esta invención como el alquilo C_{1-4} sustituido por halógeno que representa al C_1 -, C_2 -, C_3 - o C_4 -alquilo sustituido por halógeno. Así, los radicales alquilo sustituidos por halógenos son preferentemente el metilo, el etilo, el propilo y el butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$.

En el contexto de esta invención, se entiende que haloalcoxi significa un -O-alquilo sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Comprende, por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCH}_2-\text{CHCl}_2$. Preferentemente el haloalquilo se entiende en el contexto de esta invención como el -Oalquilo C_{1-4} sustituido con halógeno que representa el alcoxi C_1 -, C_2 -, C_3 - o C_4 sustituido con halógeno. Así, los radicales alquilo sustituidos por halógenos son preferentemente O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-\text{OCH}_2\text{Cl}$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHF}_2$ y $-\text{OCF}_3$.

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

Por arilo se entiende los sistemas de anillos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos, incluso en uno solo de los anillos. Los ejemplos son los radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, 9H-fluorenilo o antraceno, que pueden estar sin sustituir o una o varias veces

sustituídos. Más preferentemente el arilo se entiende en el contexto de esta invención como fenilo, naftilo o antraceno, preferentemente es el fenilo.

Un radical o grupo heterociclilo (también llamado heterociclilo en lo sucesivo) se entiende como sistemas de anillos heterocíclicos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede ser sustituido una o varias veces.

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

Los subgrupos dentro de los heterociclilos, tal como se entienden aquí, incluyen los heteroarilos y los heterociclilos no aromáticos.

- el heteroarilo (siendo equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 18 miembros, mono o policíclicos, de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros de uno o dos anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo más preferentemente se selecciona entre furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinole, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;

- el heterociclilo no aromático es un sistema de anillos heterocíclicos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros de uno o más anillos de los cuales al menos uno -siendo este o estos anillos no aromáticos- contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros, de uno o dos anillos, de los cuales uno o ambos anillos -siendo estos uno o dos anillos no aromáticos- contienen uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo más preferentemente se selecciona entre oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

Preferentemente, en el contexto de esta invención, el heterociclilo se define como un sistema de anillos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos de 5 a 18 miembros de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema de anillos heterocíclicos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros, con uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Entre los ejemplos preferidos de heterociclilos se encuentran el oxetano, el oxazepano, la pirrolidina, el imidazol, el oxadiazol, el tetrazol, la piridina, la pirimidina, la piperidina, la piperazina, el benzofurano, el benzimidazol, el indazol, el benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinole, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofeno, indol, benzimidazol, pirrolo[2,3b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano, oxetano y pirrolidina.

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

En relación con los heterociclos aromáticos (heteroarilos), los heterociclos no aromáticos, los arilos y los cicloalquilos, cuando un sistema de anillos entra en dos o más de las definiciones de ciclo anteriores simultáneamente, entonces el sistema de anillos se define primero como un heterociclo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, el sistema de anillos se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no aromático contiene un heteroátomo, el sistema de anillos se define como arilo si contiene al menos un ciclo arílico. Si no hay arilo, el sistema de anillos se define como cicloalquilo si hay al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

En el contexto de esta invención, se entiende que un grupo arilo (véase más arriba) está conectado a otro átomo a través de un alquilo C_{1-6} (véase más arriba) que puede ser ramificado o lineal y está sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende por alquilarilo un grupo arilo (véase más arriba) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos ($-CH_2-$). Lo más preferible es que el alquilarilo sea bencílico (es decir, $-CH_2$ -fenil).

En el contexto de esta invención, se entiende por alquilheterociclilo un grupo heterocíclico conectado a otro átomo a través de un alquilo C_{1-6} (véase más arriba) que puede ser ramificado o lineal y que está sin sustituir o sustituido una

o varias veces. Preferentemente, se entiende por alquilheterociclilo un grupo heterociclilo (véase más arriba) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Lo más preferible es que el alquilheterociclo sea -CH₂-piridina.

- 5 En el contexto de esta invención, se entiende por alquilocicloalquilo un grupo cicloalquilo conectado a otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase más arriba) que puede ser ramificado o lineal y que está sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende por alquilocicloalquilo un grupo cicloalquilo (véase más arriba) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente el alquilocicloalquilo es -CH₂-ciclopropilo.

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

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

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

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

- 20 En relación con el arilo (incluido el alquil-arilo), el cicloalquilo (incluido el alquil-cicloalquilo) o el heterociclilo (incluido el alquil-heterociclilo), por sustituido se entiende -a menos que se defina de otro modo- la sustitución del sistema de anillos del arilo o del alquil-arilo, del cicloalquilo o del alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de los siguientes halógenos (F, Cl, Br, I), -R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_c^m, -C(O)OR_c, NR_cC(O)R_c, -C(O)NR_cR_c, -NR_cS(O)₂R_c, =O, -OCH₂CH₂OH, -NR_cC(O)NR_cR_c, -S(O)₂NR_cR_c, -NR_cS(O)₂NR_cR_c, haloalquilo, haloalcoxi, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c or C(CH₃)OR_c; NR_cR_c^m, siendo R_c, R_c¹, R_c² y R_c^m, independientemente, H o un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo -O-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido un grupo saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido -S-alquilo C₁₋₆; un grupo saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido -C(O)-alquilo C₁₋₆; un grupo saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido -C(O)-O-alquilo C₁₋₆; un arilo o alquilo-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilo-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R_c uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₄, (siendo R_c¹ uno de R₁₁¹, R₁₂¹ o R₁₄¹; siendo R_c² uno de R₁₁², R₁₂² o R₁₄²; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₄^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x¹ son como se definen en la descripción, y donde cuando diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x¹ están presentes simultáneamente en la Fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

- 35 Más preferentemente en relación con el arilo (incluyendo el alquil-arilo), el cicloalquilo (incluyendo el alquil-cicloalquilo), o el heterociclilo (incluyendo el alquil-heterociclilo), se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido lo está (también en un alquilcarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) con uno o más de los halógenos (F, Cl, Br, I), R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_c^m, NR_cC(O)R_c, -NR_cS(O)₂R_c, =O, haloalquilo, haloalcoxi, o C(CH₃)OR_c; -OC₁₋₄alquilo no sustituido o sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -C₁₋₄alquilo no sustituido o sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_c uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₄, (siendo R_c¹ uno de R₁₁¹, R₁₂¹ o R₁₄¹; siendo R_c² uno de R₁₁², R₁₂² o R₁₄²; siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₄^m); siendo R_c^m uno de R₁₁^m, R₁₂^m o R₁₄^m), donde R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x¹ son como se definen en la descripción, y donde cuando diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_x y R_x¹ están presentes simultáneamente en la Fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

- 45 Además de las sustituciones mencionadas, en relación con el cicloalquilo (incluido el alquilocicloalquilo), o el heterociclo (incluido el alquilheterociclilo), es decir, el heterociclilo no aromático (incluido el alquilheterociclilo no aromático), por sustituido también se entiende -a menos que se defina de otro modo- la sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o del alquilocicloalquilo; del heterociclilo no aromático o del alquilheterociclilo no aromático con



- 50 o =O.

En relación con el cicloalquilo (incluido el alquil-cicloalquilo), o el heterociclo (incluido el alquil-heterociclilo), es decir, el heterociclilo no aromático (incluido el alquil-heterociclilo no aromático), por sustituido también se entiende -a menos que se defina de otro modo- la sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o del alquil-cicloalquilo; del heterociclilo no aromático o del alquil-heterociclilo no aromático con



(dando lugar a una estructura espiro) o con =O.

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

El término "grupo saliente" significa un fragmento molecular que parte con un par de electrones en la escisión heterolítica del enlace. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos de salida aniónicos más comunes son los haluros, como Cl-, Br- e I-, y los ésteres de sulfonato, como el tosilato (TsO-) o el mesilato.

El término "sal" debe entenderse como cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la que asume una forma iónica o está cargada y se acopla con un contra-ión (un catión o anión) o está en solución. Por ello, también hay que entender los complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular los complejos mediante interacciones iónicas.

El término "sal fisiológicamente aceptable" significa en el contexto de esta invención cualquier sal que es fisiológicamente tolerada (la mayoría de las veces significa no ser tóxica - especialmente no causada por el contra-ión) si se usa apropiadamente para un tratamiento especialmente si se usa en o se aplica a humanos y/o mamíferos.

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que se trata de 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 fisiológicamente tolerado, especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren especialmente las sales de los metales alcalinos y alcalinotérreos, y también las que tienen NH₄, pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

Las sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que se trata de sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención como catión con al menos un anión que son fisiológicamente tolerados, especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Por esto se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales del compuesto activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerados - especialmente si se utilizan en humanos y/o mamíferos. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son las 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 un ácido libre.

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 se entiende que también está cubierto por el alcance de la invención. Los procedimientos de disolución son generalmente conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. El término "solvato" según esta invención debe entenderse como cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto se ha unido a él a través de la unión no covalente de otra molécula (muy probablemente un disolvente polar). Ejemplos especialmente preferidos son los hidratos y los alcoholatos, como los metanolatos o los etanolatos.

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 se entiende que también está cubierto 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 se les ocurrirían fácilmente a los expertos en la materia, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfatos, sales metálicas, ésteres de sulfonatos, carbamatos y amidas. Los expertos en la materia conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto de acción determinada y pueden encontrarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design y Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

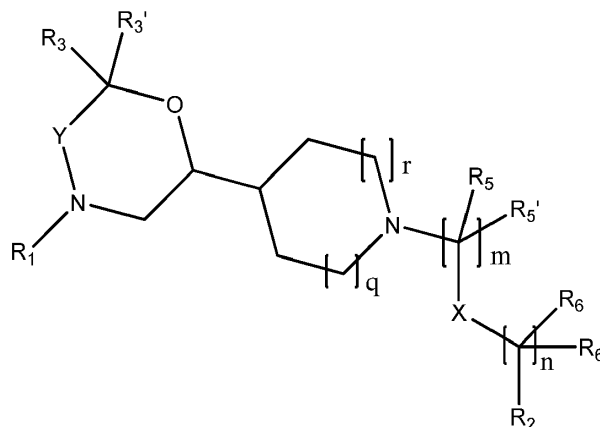
Cualquier compuesto que sea un N-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la Fórmula general I definida anteriormente se entiende que también está cubierto por el alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refieren a compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o un tritio, o la sustitución de un carbono

por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales o solvatos de los compuestos están preferentemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales, como los diluyentes y los portadores, y que no incluye ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza de la sustancia farmacéutica son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 %, más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferida es superior al 95 % del compuesto de fórmula (I), o de sus sales. Esto se aplica también a sus solvatos o profármacos.

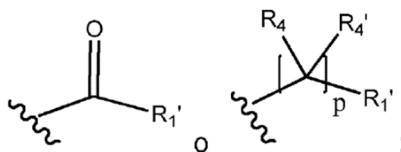
10 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I)



(I)

es un compuesto en el que

R_1 es



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

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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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

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

en la que R_x se selecciona entre halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, y $-\text{OR}_7$;

25 $\text{R}_{x'}$ se selecciona entre hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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;

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

donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en $R_{1'}$ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NO_2$, $-NR_{11}R_{11''}$, $NR_{11}C(O)R_{11'}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$, $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, 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 de $R_{1'}$, si está sustituido, también puede estar sustituido con



o =O;

donde el alquilo, alquenilo o alquinilo de $R_{1'}$, 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, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

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

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

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 el heterociclilo no aromático de R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



o =O;

donde el alquilo, alquenilo o alquinilo de 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, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido ;

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

R_3 y $R_{3'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

alternativamente, R_3 y $R_{3'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, $-CHOR_s$ y $-C(O)OR_s$; donde R_s se selecciona de 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;

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

R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀; donde R₁₀ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

el alquilo, alquenilo o alquinilo, distinto de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₃R_{13'};

en la que R₁₃ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

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

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distinto de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₄, -OR₁₄, -NO₂, -NR₁₄R_{14''}, NR₁₄C(O)R_{14'}, -NR₁₄S(O)₂R_{14'}, -S(O)₂NR₁₄R_{14'}, -NR₁₄C(O)NR₁₄R_{14''}, -SR₁₄, -S(O)R₁₄, S(O)₂R₁₄, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₄, -C(O)NR₁₄R_{14'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₄S(O)₂NR₁₄R_{14''} y C(CH₃)₂OR₁₄;

adicionalmente, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_{1'} o R₂, si están sustituidos, también pueden estarlo con



o =O;

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

y en el que R_{14''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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

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

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

p es 0 o 1;

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

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 q es 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

r es 0, 1 o 2;

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

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

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

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

X es un enlace;

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

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

X es $-C(R_xR_x)-$;

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

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

40 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 X es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

X es $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$;

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

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

X es $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

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

Y es $-\text{CH}_2-$;

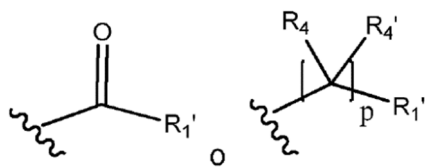
35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o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

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

40 Y es $-\text{C}(\text{O})-$;

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

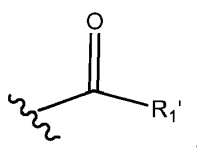
45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto en el que R_1 es



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

5

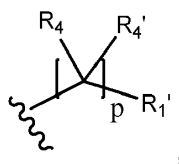
En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto en el que R_1 es



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

10

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto en el que R_1 es



15

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

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

20

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, aro sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

25

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

30

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 y aro sustituido o no sustituido;

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

35

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

R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

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

R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 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, aro sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈;

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

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

15 R_5 y R_5' tomados junto con el átomo de C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido;

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

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

R_5 y R_5' tomados junto con el átomo de C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido;

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

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

30 R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, mientras que m es 1, X es un enlace, n es 0 y R_2 es hidrógeno,

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

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

40 R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido, mientras que 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

R_6 y R_6' 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, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;

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

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 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;

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

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

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;

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

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

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

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

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

R_{10} 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;

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

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

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

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

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

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

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

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

10

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

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 ;

15

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

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

20

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

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 ;

25

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

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

30

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

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

35

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

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

40

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

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

45

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

R_{13} , se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 35 $R_{14''}$ 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

- 40

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

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

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

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

- 50

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

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

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

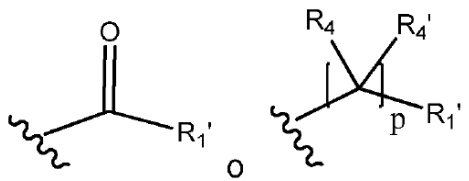
10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) es un compuesto en el que

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

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

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

R_1 es



20

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

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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

25 r es 0, 1 o 2;

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

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

30 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;

donde

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

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

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

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

40 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o

- insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido,
- donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el pentilo, el hexilo, el isopropilo y el 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es el metilo, el isopropilo o el isobutilo; y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo y el hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o
- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- el heterocicilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el pentilo, el hexilo, el isopropilo y el 2-metilpropilo; preferentemente el alquilo C₁₋₆ es el metilo; y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo y el hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o
- R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo de C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido; en el que
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo; y/o
- R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; donde

- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el pentilo, el hexilo, el isopropilo y el 2-metilpropilo; y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo y el hexileno; y/o
- 5 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o
- R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈; donde
- 10 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el pentilo, el hexilo, el isopropilo y el 2-metilpropilo; y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo y el hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o
- el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; y/o
- 15 el heterocicilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol,
- 20 tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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
- 25 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- R₅ y R_{5'} tomados junto con el átomo de C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicilo sustituido o no sustituido;
- 30 donde
- el heterocicilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol,
- 35 tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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,
- 40 indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; preferentemente el heterocicilo es un heterocicilo no aromático; y/o
- el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- 45 R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀;
- donde
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre el metilo, el etilo, el propilo, el butilo, el pentilo, el hexilo, el isopropilo y el 2-metilpropilo; y/o
- 50 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propileno, el butileno, el pentilo y el hexileno; y/o

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

donde

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

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

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

donde

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

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

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

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

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

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

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

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

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

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

donde

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

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

el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

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

donde

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

10 R₁₃ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

donde

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

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

donde

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

30 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, indazol benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; y/o

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

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

45 donde

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

donde

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_1 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

25 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol,

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

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

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_2 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

50 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

el heterocíclico es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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_{3-8} como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo, el cicloheptilo o el ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo o el cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C_{3-6} como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo o el ciclohexilo;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_3 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_3 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en el que R_3 y R_3' forman con el átomo C de conexión un cicloalquilo sustituido o no sustituido como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R₄ y R₄' como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R₅ y R₅' como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el 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 de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, 25 tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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 C₃₋₈ como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo, el cicloheptilo o el ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo o el cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo o el ciclohexilo;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R₅' y R₅' formando con el átomo C de conexión un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido, como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

40 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, 45 tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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; el heterociclilo es preferentemente un heterociclilo no aromático, y/o

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

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

- 5 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_6 y R_6' como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_7 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_8 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_9 como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

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

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en $R_{11''}$ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

40 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el hexino;

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

- 20 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en R_{14} , $R_{14'}$ y $R_{14''}$ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

- 25 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el eteno, el propino, el butilo, el pentilo y el hexino; y/o

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

- 30 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclicos de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, , benzofurano, benzimidazol, 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

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

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

- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en el que en $R_{14''}$ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

el alquínulo C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

5

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

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

10

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

el alquínulo C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

15

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

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

20

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

el alquínulo C_{2-6} se selecciona preferentemente entre el etileno, el propino, el butileno, el pentilo y el 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

25

En otra realización 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; preferentemente n es 0 o 1;

30

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

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

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

35

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

40

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

p es 0 o 1;

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

45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

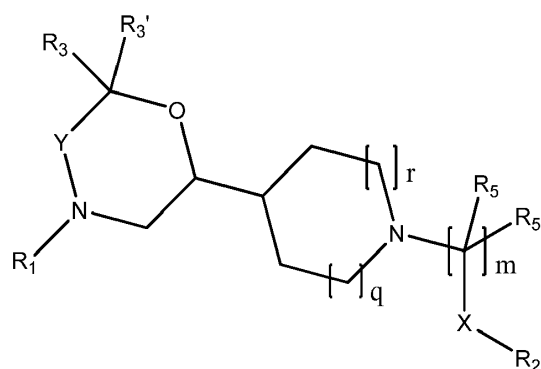
35 p es 0 o 1; y/o

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

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

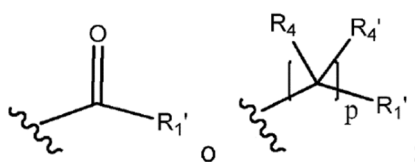
40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o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

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



(I'),

donde

 R_1 es5 m es 1, 2, 3, 4 o 5; p es 0 o 1; q es 0, 1 o 2; r es 0, 1 o 2; Y es $-CH_2-$ o $-C(O)-$;10 X es un enlace, $-C(R_xR_{x'})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;

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

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

15 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;

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

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

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 y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

25 alternativamente, R_3 y $R_{3'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

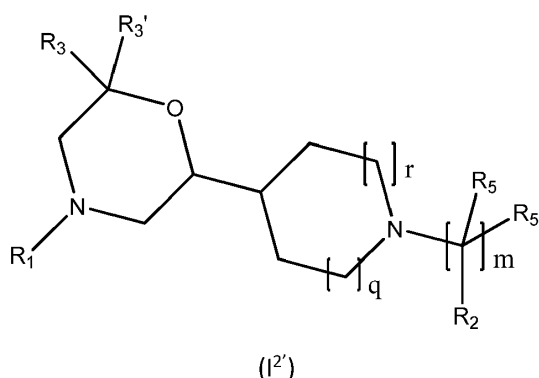
30

R_5 y R_5' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈; 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;

alternativamente, R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

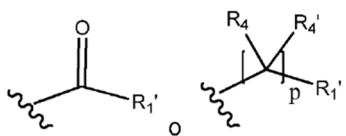
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un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

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



donde

R_1 es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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,

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 y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

alternativamente, R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

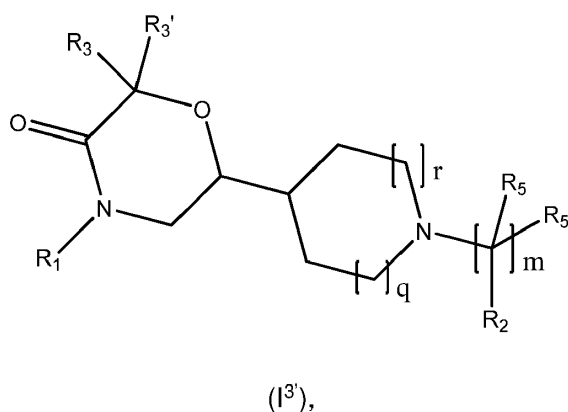
R_4 y R_4' se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈; 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;

alternativamente, R_5 y $R_{5'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

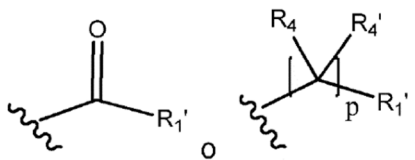
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un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

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



donde

R_1 es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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,

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 y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

alternativamente, R_3 y $R_{3'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan de forma independiente 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, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; donde

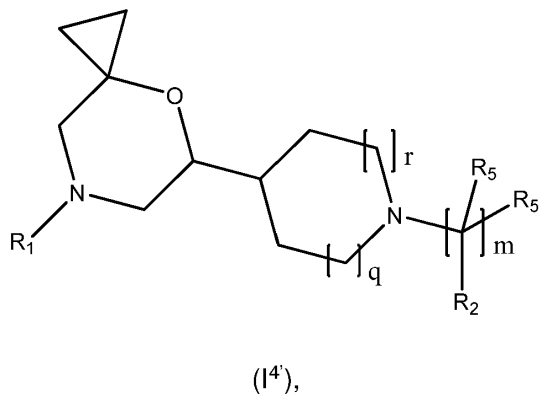
R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

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

alternativamente, R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

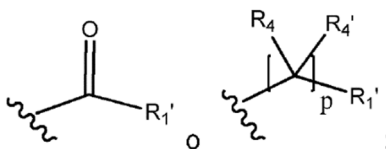
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un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

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



donde

R_1 es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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,

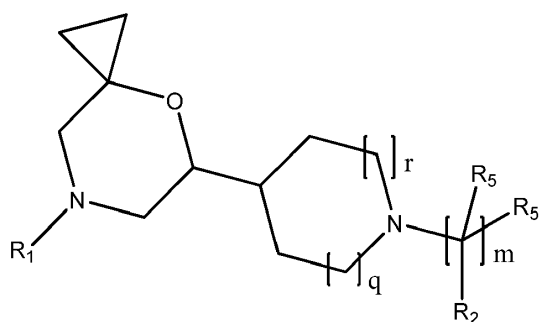
R_4 y R_4' se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈; 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;

alternativamente, R_5 y $R_{5'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

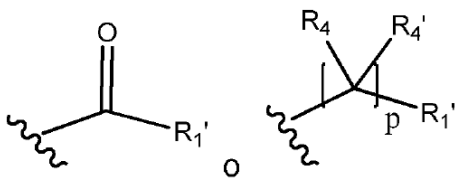
En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de fórmula (I⁵),



(I⁵),

donde

R_1 es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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,

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan de forma independiente 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, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

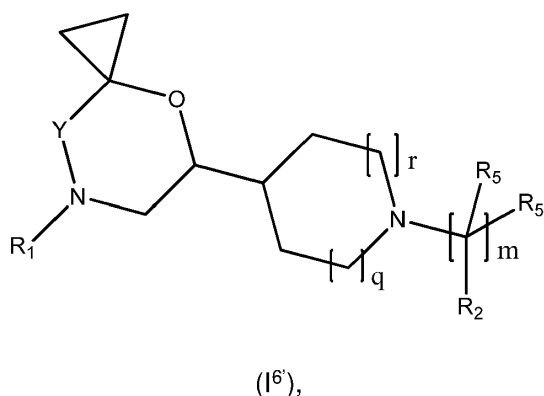
R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -CHORs y -C(O)OR₈; donde R_8 se

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

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

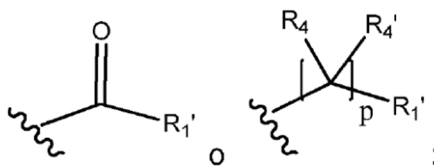
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo,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

- 10 En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la Fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de la fórmula (I^{6'}),



donde

R₁ es



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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

- 20 R_{1'} se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

R₄ y R_{4'} se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; donde R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

En una realización preferida,

- 10 R₁ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre etilo, isopropilo, fenilo, bencilo y -C(O)-fenilo; más preferentemente un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre fenilo, bencilo y -C(O)-fenilo o etilo no sustituido o isopropilo no sustituido.

En una realización preferida,

- 15 R_{1'} es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre el metilo, el etilo, el isopropilo y el fenilo; más preferentemente un fenilo sustituido o no sustituido o un metilo no sustituido o un etilo no sustituido o un isopropilo no sustituido.

En una realización preferida

, R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre el metilo y el fenilo; más preferentemente un grupo no sustituido seleccionado entre el metilo y el fenilo.

- 20 En una realización preferida

R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre isopropilo, isobutilo y fenilo; más preferentemente un fenilo sustituido o no sustituido o un grupo no sustituido seleccionado entre isopropilo e isobutilo.

En una realización preferida

- 25 , R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre el metilo, el isopropilo, el isobutilo y el fenilo; más preferentemente un fenilo sustituido o no sustituido o un grupo no sustituido seleccionado entre el metilo, el isopropilo y el isobutilo.

En una realización preferida

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

En una realización preferida

- 30 R_{3'} es hidrógeno o un metilo sustituido o no sustituido, preferentemente hidrógeno o metilo no sustituido.

En una realización preferida

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

En una realización preferida

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

En una realización preferida

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

En una realización preferida,

- 40 R₃ y R_{3'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida

R₃ y R_{3'} son ambos metilos sustituidos o no sustituidos, preferentemente metilos no sustituidos.

En una realización preferida,

R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo sustituido o no sustituido: preferentemente un ciclopropilo no sustituido.

En una realización preferida,

R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno.

5 En una realización preferida,

R₅ y R_{5'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida,

R₆ y R_{6'} son ambos hidrógeno.

En una realización preferida,

10 X es un enlace.

En una realización preferida

Y es -CH₂- o -C(O)-.

En otra realización preferida

n es 0 o 1.

15 En otra realización preferida,

m es 1 o 2.

En otra realización preferida

p es 0 o 1.

En otra realización preferida

20 q es 0 o 1.

En otra realización preferida

r es 0 o 1.

En otra realización preferida

q y r son ambos 0.

25 En otra realización preferida

q y r son ambos 1.

En otra realización preferida

q y r son ambos independientemente 0 o 1.

En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{2'}) y/o de Fórmula (I^{3'}), q y r son ambos 1.

30 En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{2'}) y/o de Fórmula (I^{3'}), q y r son ambos 0.

En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{6'}) así como (I^{6a'}), (I^{6b'}) y (I^{6c'}), q y r son ambos independientemente 0 o 1.

En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{6'}) así como (I^{6a'}), (I^{6b'}) y (I^{6c'}), q y r son ambos 1.

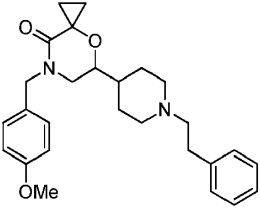
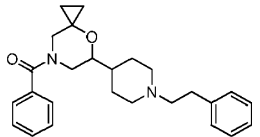
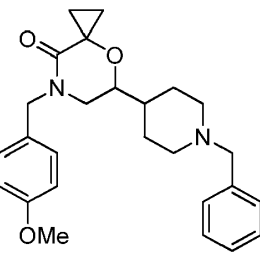
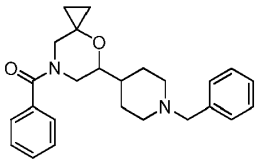
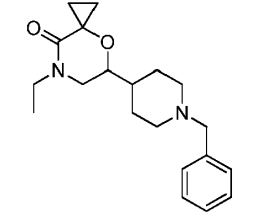
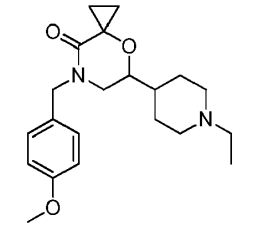
35 En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{6'}) así como (I^{6a'}), (I^{6b'}) y (I^{6c'}), q y r son ambos 0.

En otra realización preferida, especialmente de un compuesto de Fórmula (I^{6'}) así como (I^{6a'}), (I^{6b'}) y (I^{6c'}), q y r son ambos independientemente 0 o 1.

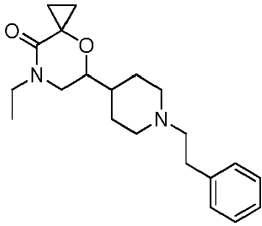
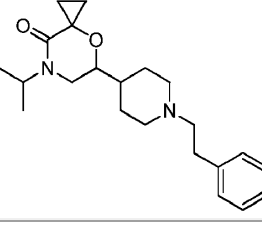
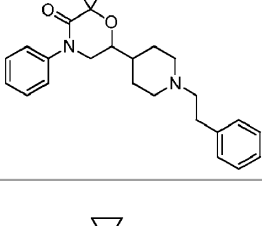
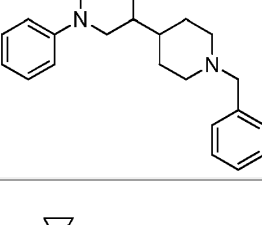
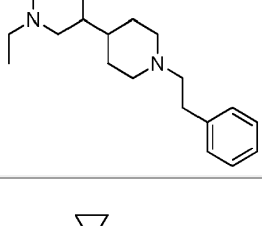
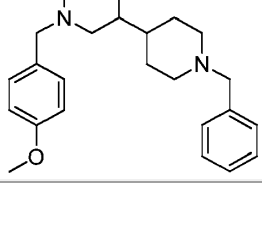
En una realización particular, el halógeno es flúor o cloro.

En una realización particular, el halógeno es el flúor.

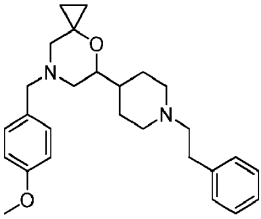
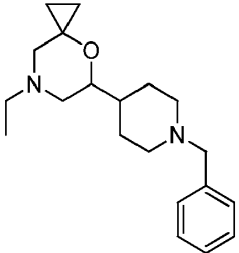
En una realización adicional preferida, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan entre

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
1		7-(4-metoxibencil)-5-(1 - fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
2		(5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7 il)(fenil)metanona - azaespiro[2.5]octan-7-
3		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
4		(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7 - azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
5		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
6		5-(1-etilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

(continuación)

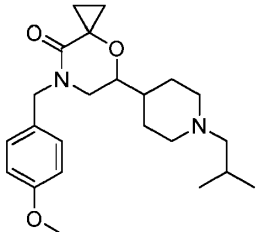
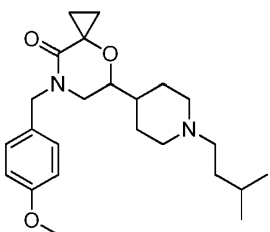
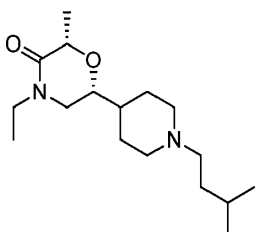
EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
7		7-etil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
8		7-isopropil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
9		5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
10		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
11		7-etil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
12		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

(continuación)

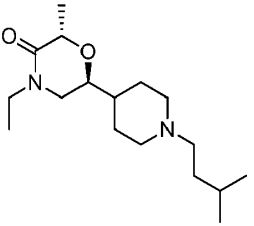
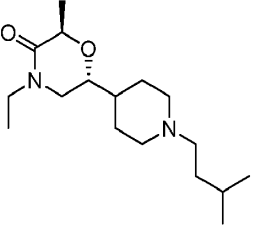
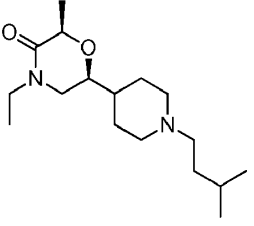
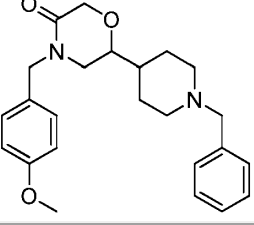
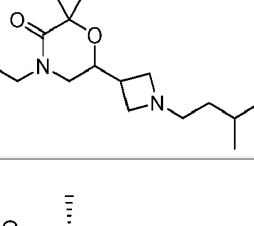
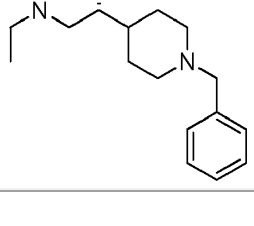
EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
13		7-(4-metoxibencil)-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
14		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

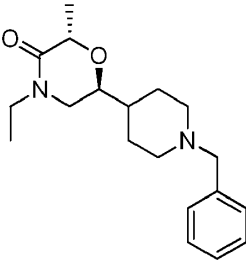
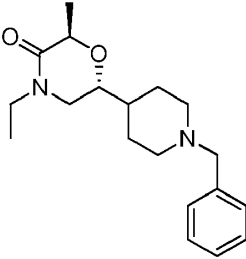
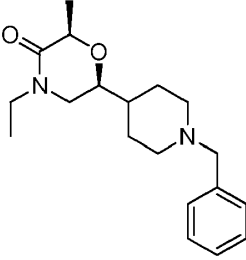
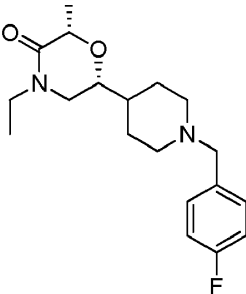
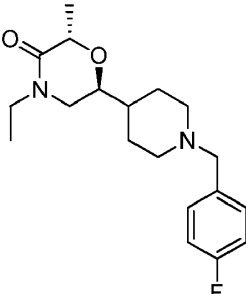
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo,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

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

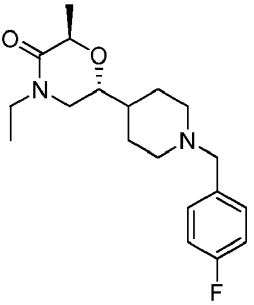
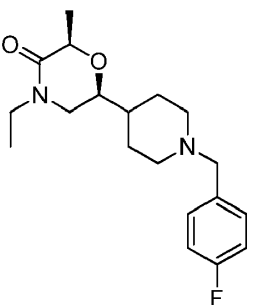
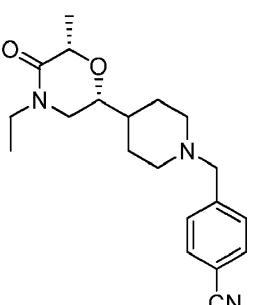
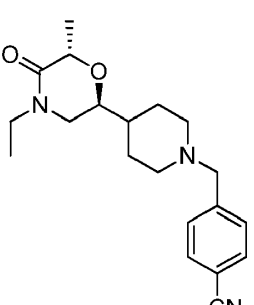
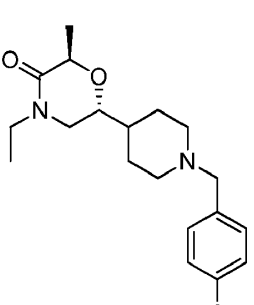
EJ.	Estructura	Nombre químico
15		5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
16		5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
17		(2S,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
18		(2S,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
19		(2R,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
20		(2R,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
21		6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona
22		7-etil-5-(1-isopentilazetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
23		(2S,6R)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona

EJ.	Estructura	Nombre químico
24		(2S,6S)-6-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
25		(2R,6R)-6-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
26		(2R,6S)-6-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
27		(2S,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
28		(2S,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona

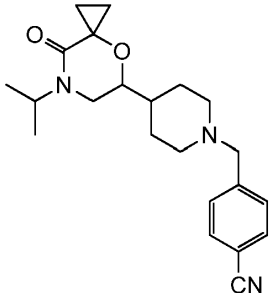
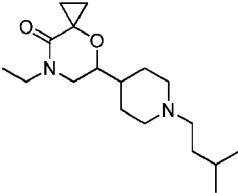
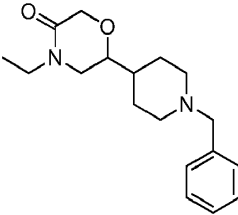
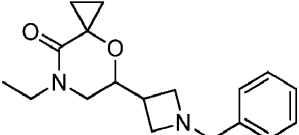
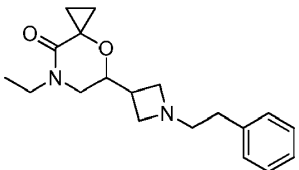
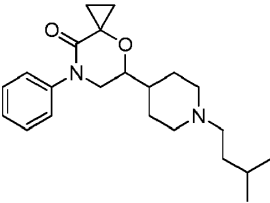
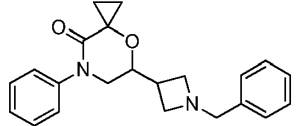
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
29		(2R,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
30		(2R,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
31		4-((4-((2R,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
32		4-((4-((2S,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
33		4-((4-((2R,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
34		4-((4-((2S,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
35		7-etil-5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
36		4-((4-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
37		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
38		5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

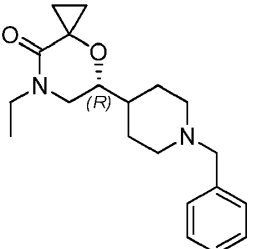
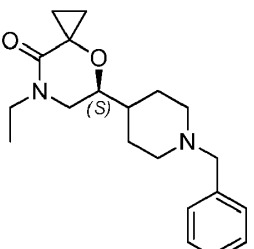
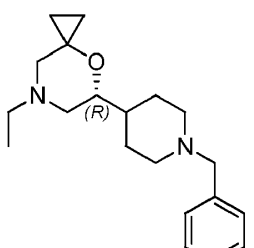
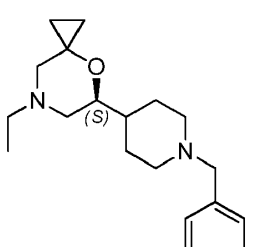
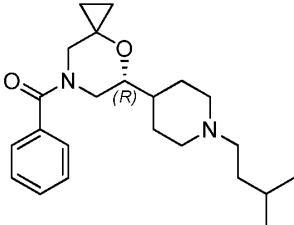
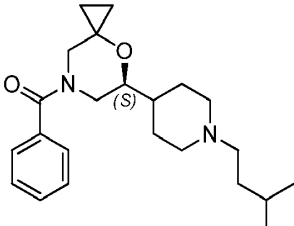
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
39		4-((4-(7-isopropil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-yl)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrilo
40		7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
41		6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolin-3-ona
42		5-(1-bencilazetidin-3-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
43		7-etil-5-(1-fenetilazetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
44		5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
45		5-(1-bencilazetidin-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

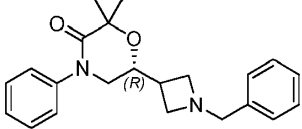
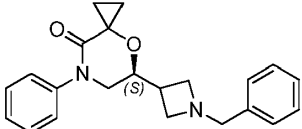
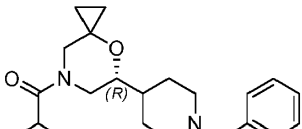
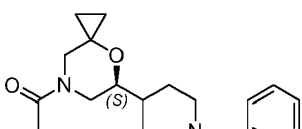
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
46		5-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
47		5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
48		7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
49		2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolina
50		2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolina
51		(5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

(continuación)

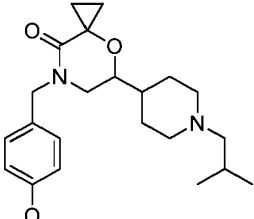
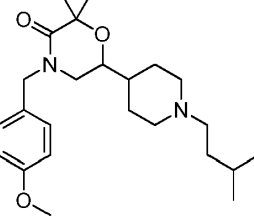
EJ.	Estructura	Nombre químico
52		(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
53		(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
54		(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
55		(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
56		(R)-5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
57		(S)-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

(continuación)

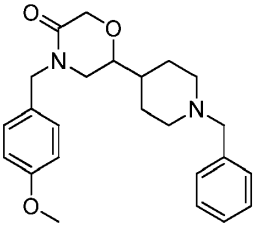
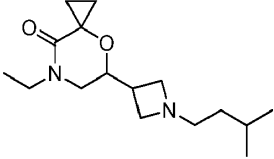
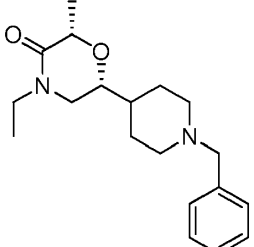
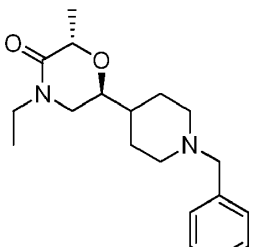
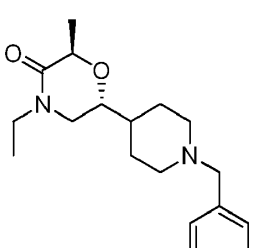
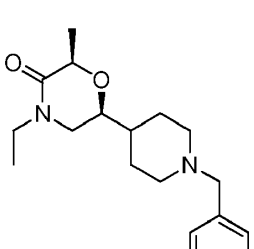
EJ.	Estructura	Nombre químico
58		(R)-5-(1-Bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-8-ona
59		(S)-5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-8-ona
60		(R)-5-(1-Bencilpiperidín-4-il)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
61		(S)-5-(1-bencilpiperidín-4-il)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

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

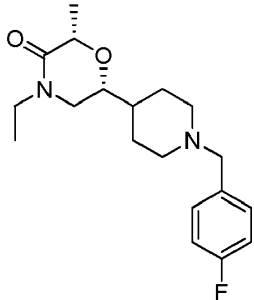
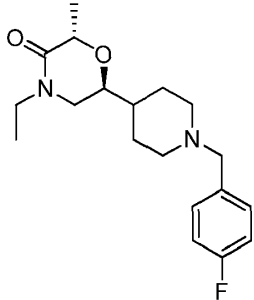
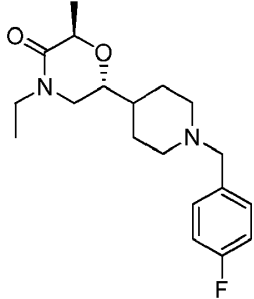
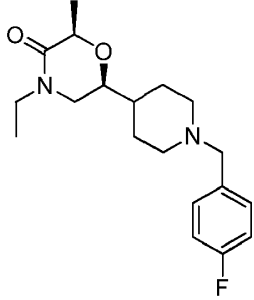
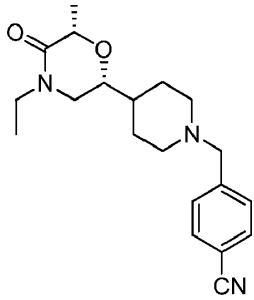
En una realización adicional preferida, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan entre

EJ.	Estructura	Nombre químico
15		5-(1-isobutílpiperidín-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-8-ona
16		5-(1-isopentílpiperidín-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-8-ona

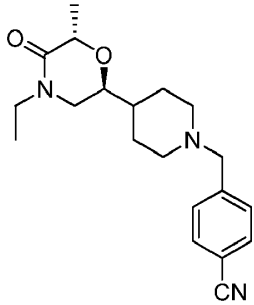
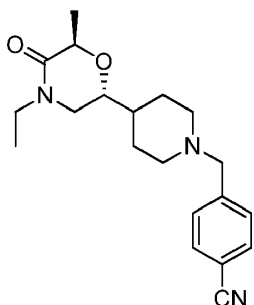
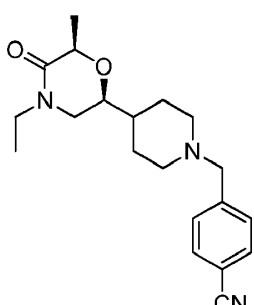
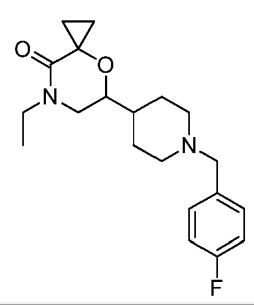
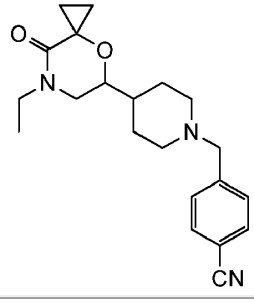
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
21		6-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona
22		7-etil-5-(1-isopentilazetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
23		(2S,6R)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
24		(2S,6S)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
25		(2R,6R)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
26		(2R,6S)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona

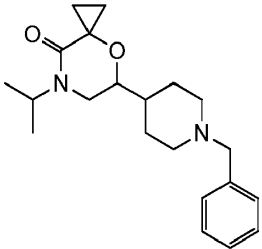
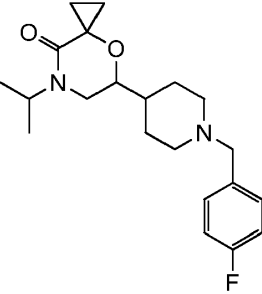
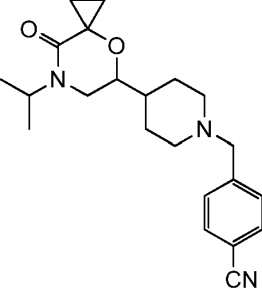
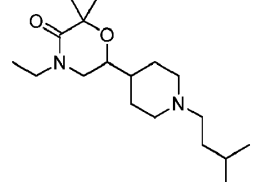
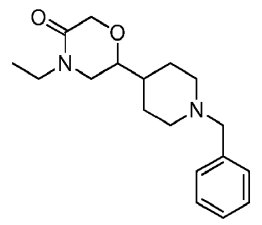
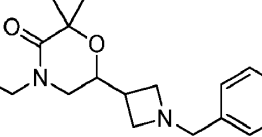
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
27		(2S,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
28		(2S,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
29		(2R,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
30		(2R,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
31		4-((4-((2R,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
32		4-((4-((2S,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
33		4-((4-((2R,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
34		4-((4-((2S,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
35		7-etil-5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
36		4-((4-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
37		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
38		5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
39		4-((4-(7-isopropil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
40		7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
41		6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolin-3-ona
42		5-(1-bencilazetidin-3-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico
43		7-etil-5-(1-fenetilazetidín-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
44		5-(1-isopentilpiperidín-4-il)-7-fenil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
45		5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-fenil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
46		5-(1-isobutilpiperidín-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
47		5-(1-isopentilpiperidín-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
48		7-etil-5-(1-isopentilpiperidín-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
49		2-(1-bencilpiperidín-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolina

(continuación)

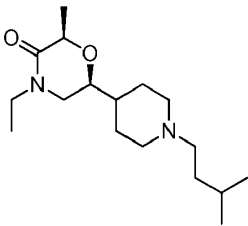
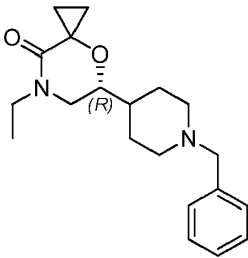
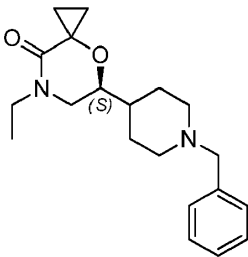
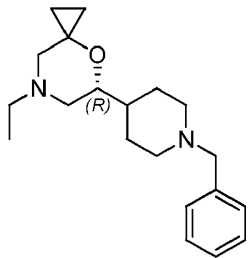
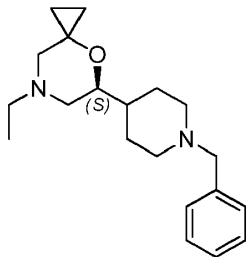
EJ.	Estructura	Nombre químico
50		2-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolina
51		(5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

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

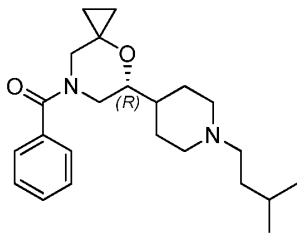
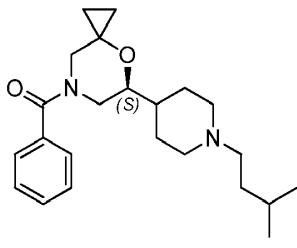
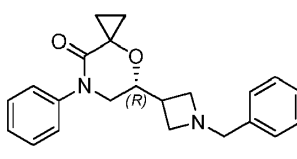
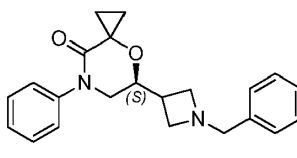
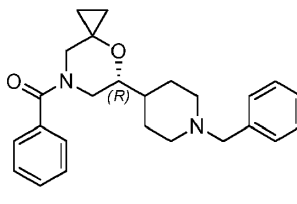
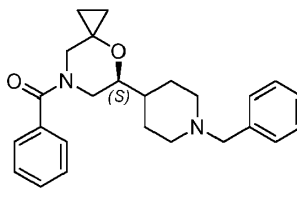
En una realización adicional preferida, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan entre

17		(2S,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
18		(2S,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
19		(2R,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona

(continuación)

20		(2R,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
52		(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
53		(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
54		(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
55		(S)-5-(1 -bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

(continuación)

56		(R)-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il(fenil)metanona
57		(S)-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il(fenil)metanona
58		(R)-5-(1-Bencillazetidin-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
59		(S)-5-(1-bencilazetidin-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
60		(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il(fenil)metanona
61		(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il(fenil)metanona

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

diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

5 $R_{1'}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 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 de $R_{1'}$, si está sustituido, también puede estar sustituido con



o =O;

15 donde el alquilo, alquenilo o alquinilo de $R_{1'}$, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{11''}$;

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

20 y en el que $R_{11''}$ 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

30 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 el heterociclilo no aromático de R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



35 o =O;

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

40 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 ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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 $C(CH_3)_2OR_{14}$;

adicionalmente, en el que el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si están sustituidos, también pueden estarlo con



o $=O$;

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

y en el que $R_{14'}$ 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo, arilo o heterociclilo de 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 $C(CH_3)_2OR_{11}$;

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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



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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

5 el arilo en R_1 , si está sustituido, está sustituido con $-OR_{11}$; donde el arilo es fenilo y R_{11} es metilo sustituido o no sustituido; R_{11} es preferentemente metilo no sustituido;

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con R_1 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

el cicloalquilo, arilo o heterociclilo de R_2 , si está sustituido, lo está 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 $C(CH_3)_2OR_{12}$;

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

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

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



o $=O$;

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

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

40 el arilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con halógeno o $-CN$; donde el arilo es fenilo y el halógeno es flúor;

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

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

el alquilo, 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 $-NR_{12}R_{12'}$;

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

- 5 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I) y en relación con alquilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

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

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

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

el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si están sustituidos, también pueden estarlo con



- 30 o $=O$;

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

- 35 En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I),

el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo, preferentemente flúor o cloro;

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

- 45 En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula general (I), el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo, preferentemente flúor o cloro; más preferentemente flúor: opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

el haloalquilo es $-CF_3$;

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

enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización del compuesto de acuerdo con la invención de 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 relación de mezcla, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

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

15 En lo que sigue se utiliza la expresión "compuesto de la invención". Debe entenderse como cualquier compuesto de acuerdo con la invención descrita anteriormente de acuerdo con la Fórmula general (I), (I'), (I''), (I'''), (I''), (I''), (I''), (I''), (I''), (I'') o (I').

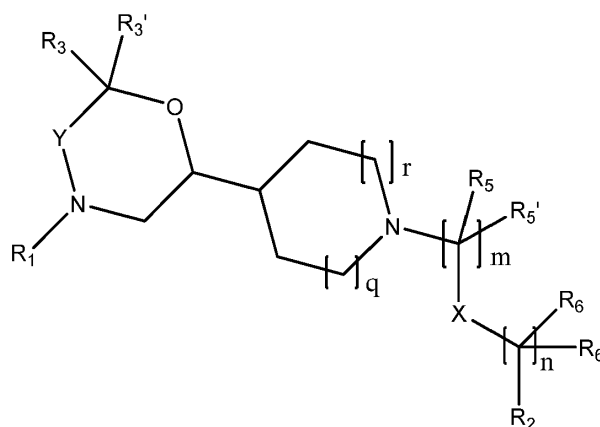
20 Los compuestos de la invención representados por la Fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros según la presencia de centros quirales o isómeros según la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros simples, los enantiómeros o los diastereoisómeros y las mezclas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

25 En aras de la claridad, la expresión "un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , X, Y, q, r, m y n son como se definen en la descripción en la descripción detallada" se referiría (al igual que la expresión "un compuesto de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11" que se encuentra en las reivindicaciones) a "un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)", en el que se aplican las definiciones de los respectivos sustituyentes R_1 etc. (también de las reivindicaciones citadas) se aplican. Además, esto también significaría, sin embargo (especialmente en lo que respecta a las reivindicaciones) que también una o más renunciadas definidas en la descripción (o utilizadas en cualquiera de las reivindicaciones citadas como, por ejemplo, la reivindicación 1) serían aplicables para definir el compuesto respectivo. Por lo tanto, una exención de responsabilidad que se encuentra en, por ejemplo, la reivindicación 1, también se utilizaría para definir el compuesto "de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11".

En general, los procesos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales.

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

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



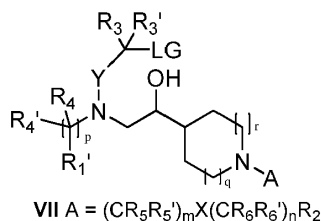
(I)

y en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , m, n, q, r, X e Y son como se definen en la descripción, siguiendo los esquemas 1 a 4.

En todos los procesos y usos descritos a continuación, los valores de R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , m , n , p , q , r , X e Y son los definidos en la descripción (a menos que se indique lo contrario), LG representa un grupo saliente, como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la salvedad de que cuando $Y = CO$ sólo puede ser cloro o bromo, W representa un aldehído u otro grupo saliente (como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo).

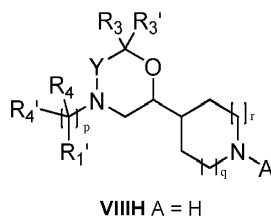
Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 es $-(CR_4R_4')_pR_1'$ (compuesto de fórmula Ia), dicho proceso comprende:

a) la ciclización intramolecular de un compuesto de fórmula VII

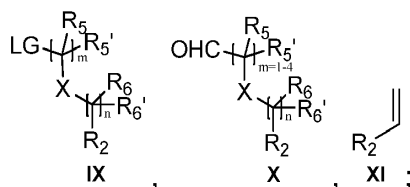


o

b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH

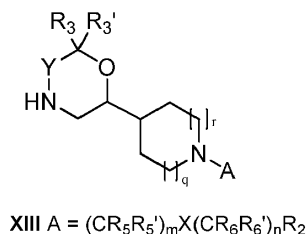


con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

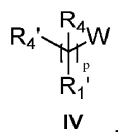


o

c1) cuando Y es CH_2 , mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIII

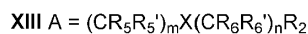
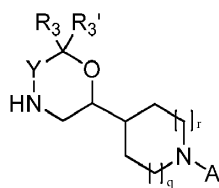


con un compuesto de fórmula IV

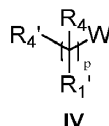


siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente, o alternatively mediante la reacción de aminación reductora de un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula IV, siendo el compuesto de fórmula IV un aldehído o una cetona y W un grupo $C(O)H$ o $C(O)$; o

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

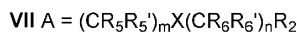
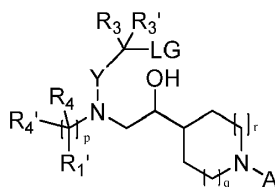


con un compuesto de fórmula IV

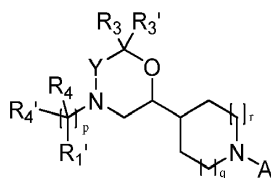


siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente.

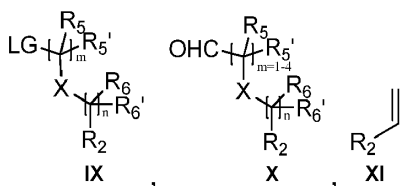
- 5 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 es $-(\text{CR}_4\text{R}_4')_p\text{R}_1'$ (compuesto de fórmula Ia), dicho proceso comprende la ciclización intramolecular de un compuesto de fórmula VII



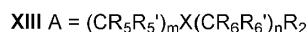
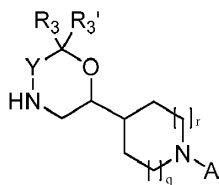
- 10 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 es $-(\text{CR}_4\text{R}_4')_p\text{R}_1'$ (compuesto de fórmula Ia), dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH



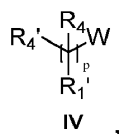
con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



- 15 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 es $-(\text{CR}_4\text{R}_4')_p\text{R}_1'$ (compuesto de fórmula Ia) y cuando Y es CH_2 , dicho proceso comprende la alquilación de un compuesto de fórmula XIII

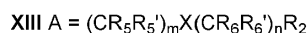
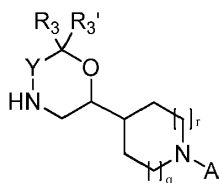


con un compuesto de fórmula IV

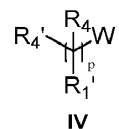


siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente, o alternatively mediante la reacción de aminación reductora de un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula IV, siendo el compuesto de fórmula IV un aldehído o una cetona y W un grupo C(O)H o C(O).

- 5 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en el que R_1 es $-(CR_4R_4')_pR_1'$, e Y es C(O), dicho proceso comprende la alquilación de un compuesto de fórmula XIII

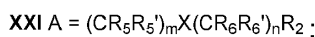
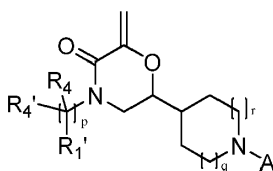


con un compuesto de fórmula IV



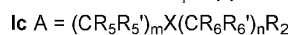
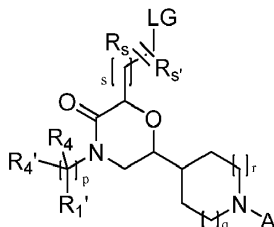
- 10 siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente.
- En otra realización preferida de la invención es un proceso para la preparación, de compuestos de fórmula general (I) donde R_1 es $-(CR_4R_4')_pR_1'$, Y representa CO y R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id), dicho proceso comprende

- 15 a) una reacción de ciclopropanación de los compuestos de fórmula XXI

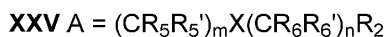
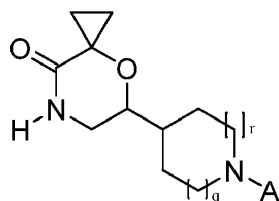


o

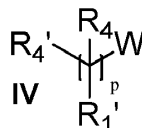
- b) el tratamiento de un compuesto de fórmula Ic, donde s es 1, y R_s y $R_{s'}$ son hidrógeno



- 20 con una base fuerte en un disolvente aprótico, a una temperatura adecuada; o
- c) la reacción de un compuesto de fórmula XXV

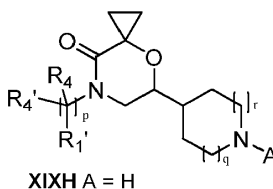


con un compuesto de fórmula IV

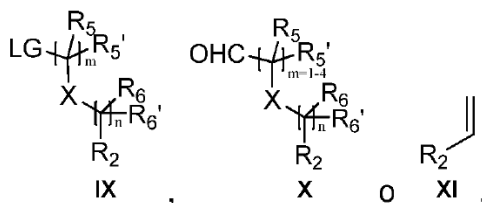


o

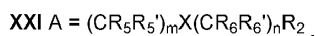
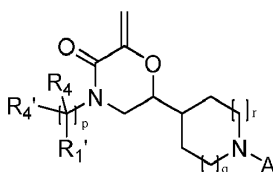
- 5 d) la reacción de un compuesto de fórmula XIXH



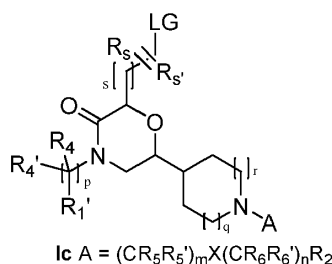
con un compuesto de fórmula IX, X o XI



- 10 En otra realización preferida de la invención es un proceso para la preparación, de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO y R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id), dicho proceso comprende una reacción de ciclopropanación de compuestos de fórmula XXI

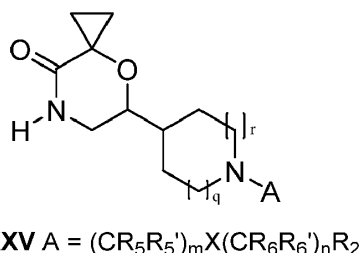


- 15 En otra realización preferida de la invención es un proceso para la preparación, de compuestos de fórmula general (I) donde R₁ es -(CR₄R_{4'})_pR_{1'}, Y representa CO y R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id), dicho proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula Ic, donde s es 1, y R_s y R_{s'} son hidrógeno

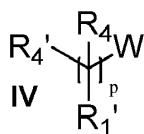


con una base fuerte en un disolvente aprótico, a una temperatura adecuada.

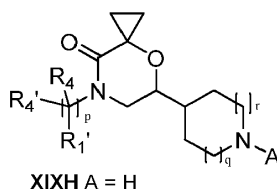
En otra realización preferida de la invención es un proceso para la preparación, de compuestos de fórmula general (I) donde R_1 es $-(\text{CR}_4\text{R}_4')_p\text{R}_1'$, Y representa CO y R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id), dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula XXV



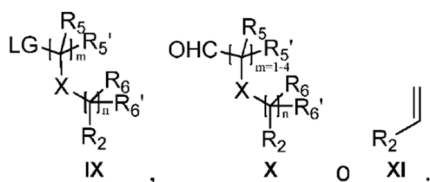
con un compuesto de fórmula IV



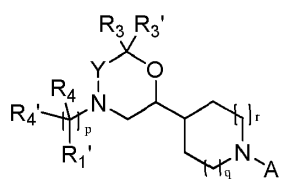
En otra realización preferida de la invención es un proceso para la preparación, de compuestos de fórmula general (I) donde R_1 es $-(\text{CR}_4\text{R}_4')_p\text{R}_1'$, Y representa CO y R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Id), dicho proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula XIXH



con un compuesto de fórmula IX, X o XI



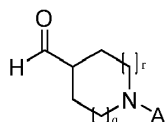
En otra realización particular, un compuesto de Fórmula Ia, II, IIP, III, IIIP, IV, V, VP, VI, VII, VIIP, VIIIP, VIIIH, IX, X, XI, XII, XIIP, XIII, XIIIP, XIIIH, XIV, XIVP, XV, XVP, XVI, XVIIP, XVIIH, Ib, XVIIP, XVIIH, Ic, XVIIIP, Id, XIXP, XIXH, Ie, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIII, XXIIIP, XXIIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, XXV, XXVP, XXVH, If, XXVIP, XXVIH, XXVIIa, XXVIIb, XXVIIc, Ig, XXVIIIP, XXVIIIH, Ih, XXIXP, XXIXH, Ii, XXXP, XXXH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIIH, XXXIV, XXXIVP, XXXIVH, XXXV, Ij, XXXVIP o XXXVIIH,



Ia A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

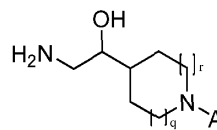
VIIIP A = P

VIIIH A = H



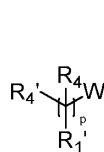
II A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

IIIP A = P

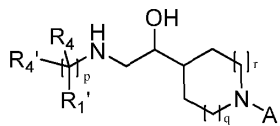


III A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

IIIP A = P

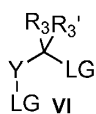


IV

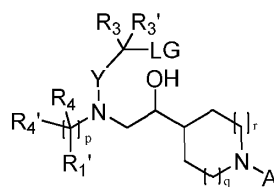


V A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

VP A = P

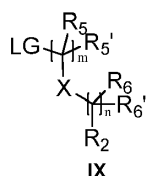


VI

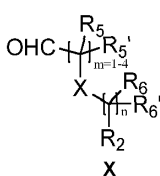


VII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

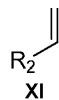
VIIIP A = P



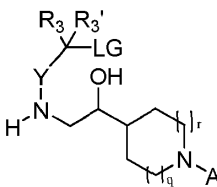
IX



X

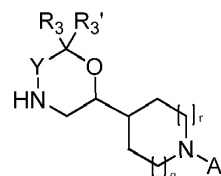


XI



XII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

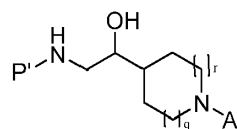
XIIIP A = P



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

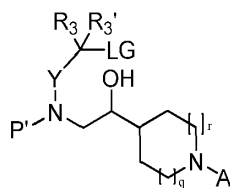
XIIIP A = P

XIIIH A = H



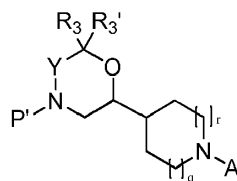
XIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XIVP A = P



XV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

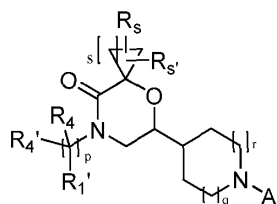
XVPP A = P



XVI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XVIP A = P

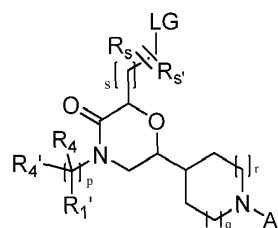
XVIH A = H



Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

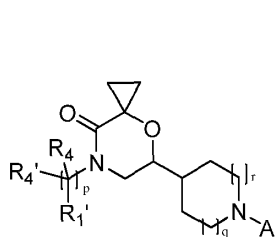
XVIIIP A = P

XVIIIH A = H



Ic A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

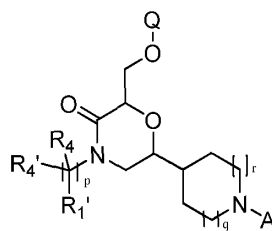
XVIIIP A = P



Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XIXP A = P

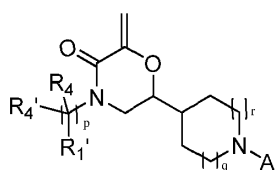
XIXH A = H



Ie A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXP A = P

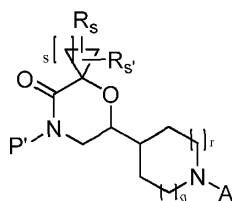
XXH A = H



XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXIP A = P

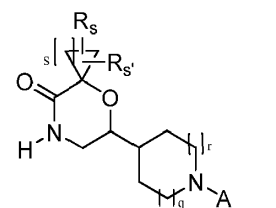
XXIH A = H



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

XXIIP A = P

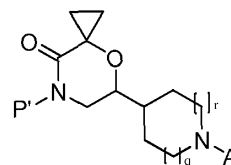
XXIIH A = H



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

XXIIIP A = P

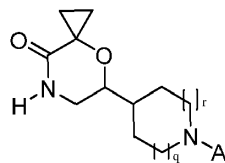
XXIIIH A = H



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

XXIVP A = P

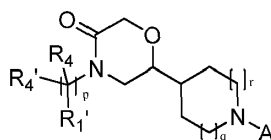
XXIVH A = H



XXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVP A = P

XXVH A = H



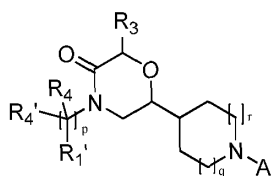
If A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVIP A = P

XXVIH A = H

XXVIIa

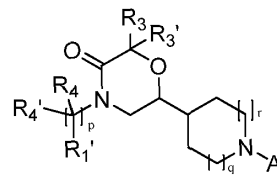
XXVIIb



Ig A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXVIIIIP A = P

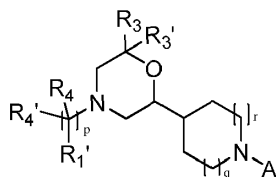
XXVIIIH A = H



Ih A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXIXP A = P

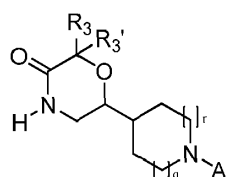
XXIXH A = H



Ii A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXXIP A = P

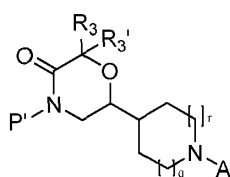
XXXH A = H



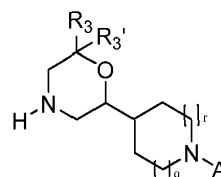
XXXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂

XXXIP A = P

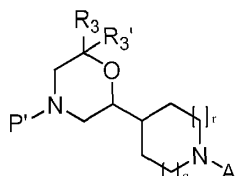
XXXIH A = H



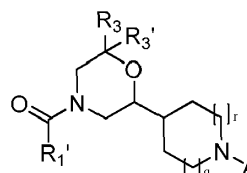
XXXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXXIIP A = P
 XXXIIH A = H



XXXIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXXIIIP A = P
 XXXIIIH A = H



XXXIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXXIIV A = P
 XXXIVH A = H



XXXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXXVIP A = P
 XXXVIH A = H

se utiliza para la preparación de un compuesto de Fórmula (I).

- 5 Los productos de reacción obtenidos pueden, si se desea, ser purificados por procedimientos convencionales, como la cristalización y la cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse por síntesis enantioespecífica o por resolución.
- 10 Una forma preferida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es la forma cristalina, incluyendo dicha forma en la composición farmacéutica. En el caso de las sales y también de los solvatos de los compuestos de la invención, las moléculas iónicas y solventes adicionales también deben ser atóxicas. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas esas formas.
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, tal como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con la fórmula general I, o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómeros del mismo junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.
- 20 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas o gránulos) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.
- 25 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas de dosificación adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica, como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, como lauril sulfato de sodio.
- 30 Las composiciones orales sólidas pueden ser preparadas por procedimientos convencionales de mezcla, llenado o tableado. Para distribuir el agente activo en las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas, se pueden utilizar operaciones de mezcla repetidas. Estas operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, por granulación húmeda o seca y, opcionalmente, recubrirse según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.
- 35 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden utilizarse excipientes adecuados, como agentes de carga, agentes amortiguadores o tensioactivos.
- Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos estándar como los descritos o referidos en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser por cualquier procedimiento adecuado, como la infusión intravenosa, las preparaciones orales y la administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral por la comodidad para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

5 Por lo general, la cantidad administrada eficazmente de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, de la gravedad del trastorno a tratar y del peso del enfermo. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán típicamente una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

10 Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden utilizarse con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o suministrarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo en la fabricación de un medicamento.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según lo descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es un dolor medio o severo, un dolor visceral, un dolor crónico, un dolor canceroso, una migraña, un dolor inflamatorio, un dolor agudo o un dolor neuropático, una alodinia o una hiperalgesia. Esto puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

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

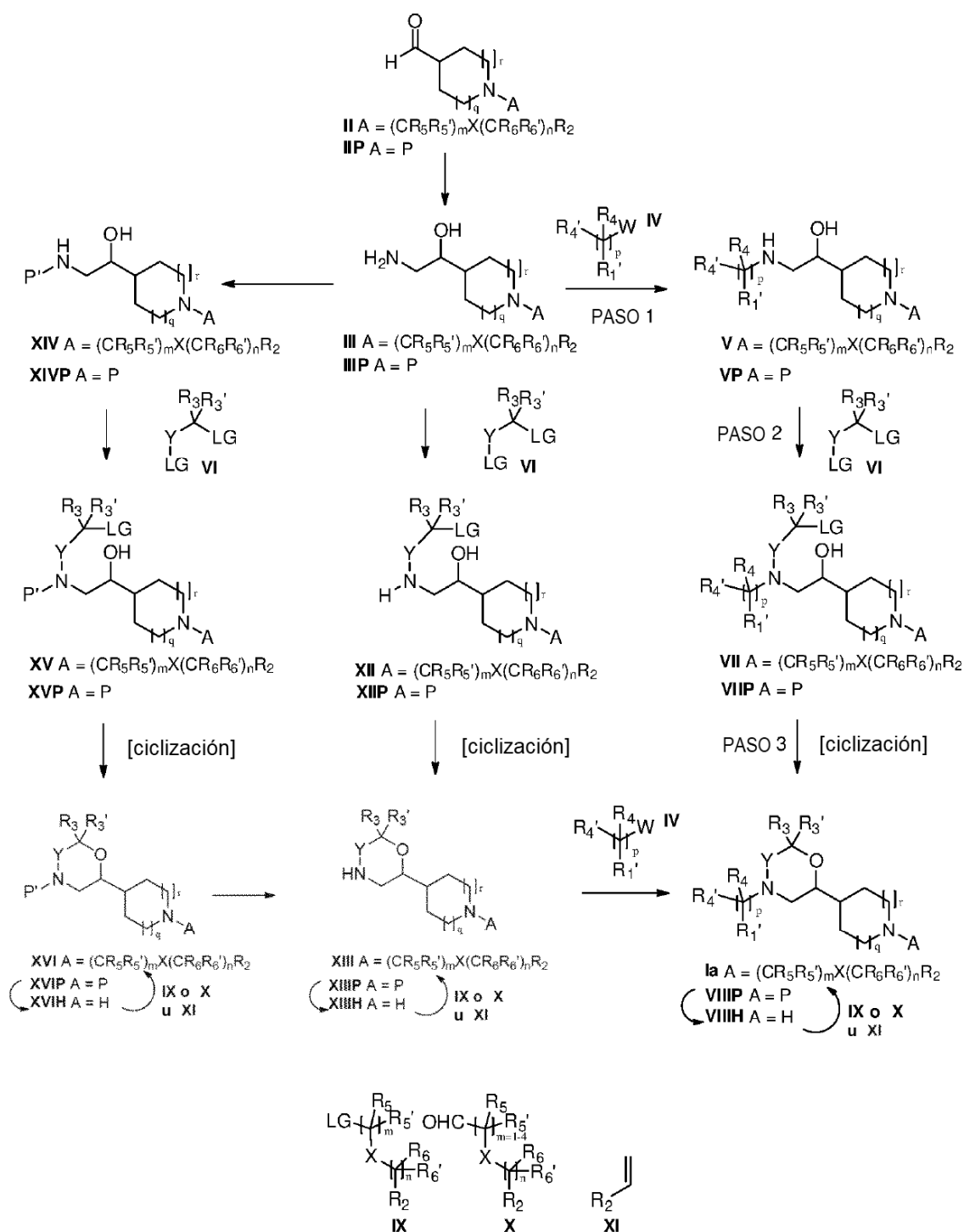
20 En una realización preferida, el dolor se selecciona entre el dolor medio a severo, el dolor visceral, el dolor crónico, el dolor por cáncer, la migraña, el dolor inflamatorio, el dolor agudo o el dolor neuropático, la alodinia o la hiperalgesia, incluyendo también preferentemente la alodinia mecánica o la hiperalgesia térmica.

La presente invención se ilustra a continuación con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones se dan únicamente a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

25 **Parte Experimental General (Procedimientos y Equipos de la síntesis y el análisis)**

ESQUEMA 1:

Se describe un proceso de 3 pasos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 es - $(CR_4R_4')_pR_4'$ (compuestos de fórmula Ia) a partir de un compuesto de fórmula II, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

donde R_1' , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , X , Y , m , n , p , q y r tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), LG representa un grupo saliente como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la condición de que cuando $\text{Y} = \text{CO}$ sólo puede ser cloro o bromo, W representa un aldehído u otro grupo saliente (como

el halógeno, el mesilato, el tosilato o el triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilico o bencilico).

El proceso de 3 pasos se lleva a cabo como se describe a continuación:

Paso 1: Un compuesto de fórmula V se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en el que W puede ser de diferente naturaleza y se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

a) Cuando W representa un grupo saliente como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, el compuesto IV es un agente alquilante. La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como ACN, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida; en presencia de una base inorgánica como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , o una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, o alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, se puede utilizar un agente activador como el NaI.

b) Alternativamente, el compuesto IV puede ser un aldehído o una cetona en la que W representa un grupo C(O)-H o C(O). La reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborhidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético.

Paso 2: Un compuesto de fórmula VII se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI. Dependiendo del significado de Y, el compuesto de fórmula VI puede ser de diferente naturaleza y se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

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

b) Cuando Y representa CH_2 , VI es un agente alquilante. La reacción de alquilación puede llevarse a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV en el que W es un grupo saliente. El grupo OH presente puede necesitar protección previa a la reacción de alquilación.

Paso 3: La ciclización intramolecular de un compuesto de fórmula VII da lugar a un compuesto de fórmula Ia. La reacción de ciclización se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como el tetrahidrofurano; en presencia de una base fuerte, como el tert-butoxido de potasio o el hidruro de sodio; y a una temperatura adecuada, comprendida entre $-78^\circ C$ y la temperatura de reflujo, preferentemente en refrigeración.

Alternativamente, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ puede incorporarse en el último paso de la síntesis por reacción de un compuesto de fórmula VIIIH con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se muestra en el esquema 1. Un compuesto de fórmula VIIIH se obtiene por desprotección de un compuesto de fórmula VIIIP, en el que P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (*tert-butoxicarbonilo*). Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección puede llevarse a cabo añadiendo una solución de un ácido fuerte, como HCl, en un disolvente adecuado, como éter dietílico, 1,4-dioxano o metanol, o con TFA en diclorometano. Un compuesto de fórmula VIIIP se prepara a partir de un compuesto de fórmula IIIP siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia.

La reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula VIIIH (o una sal adecuada como el trifluoroacetato o el clorhidrato) y un compuesto de fórmula IX se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV en el que W es un grupo saliente.

La reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula VIIIH (o una sal adecuada) y un compuesto de fórmula X se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV en el que W es un grupo C(O)-H.

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

En otro enfoque alternativo, el sustituyente $-(CR_4R_4)_pR_1$ puede incorporarse más tarde en la secuencia mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula IV. Dependiendo del significado de Y, W puede ser de diferente naturaleza y se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

a) Cuando Y es CH₂, el compuesto IV es un agente alquilante y W representa un grupo saliente como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. La reacción de alquilación se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV.

5 Alternativamente, el compuesto IV puede ser un aldehído o una cetona en la que W representa un grupo C(O)-H o C(O). La reacción de aminación reductora se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV.

10 b) Cuando Y es C(O), el compuesto IV es un agente alquilante y W representa un grupo saliente como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. Esta reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente aprótico, preferentemente dimetilformamida, en presencia de una base inorgánica como el NaH, a una temperatura adecuada, preferentemente a temperatura ambiente.

15 Un compuesto de fórmula XIII se sintetiza siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia, pero realizando el paso 2 directamente con un compuesto de fórmula III. Alternativamente, cuando Y es C(O), puede prepararse un compuesto de fórmula XIII por reacción de un compuesto de fórmula XIIIH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XIIP, en el que P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se ha descrito anteriormente.

20 Además, se puede preparar un compuesto de fórmula XIII a partir de un compuesto de fórmula XVI, en el que P' representa un grupo protector ortogonal. Cuando Y es C(O), P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencílico y la reacción de desprotección se lleva a cabo con nitrato de cerio y amonio en un disolvente adecuado, como mezclas de ACN-agua o por calentamiento en TFA o ácido clorhídrico. Cuando Y es -CH₂-, P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencílico o un grupo bencílico, y la reacción de desprotección se lleva a cabo preferentemente por hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno y catálisis metálica, preferentemente mediante el uso de paladio sobre carbón vegetal como catalizador en un disolvente adecuado como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido como ácido acético o ácido clorhídrico.

25 Un compuesto de fórmula XVI se sintetiza a partir de un compuesto de fórmula XIV siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula Ia. La protección del grupo amino presente en un compuesto de fórmula III para preparar un compuesto de fórmula XIV se realiza siguiendo los protocolos convencionales descritos en la literatura.

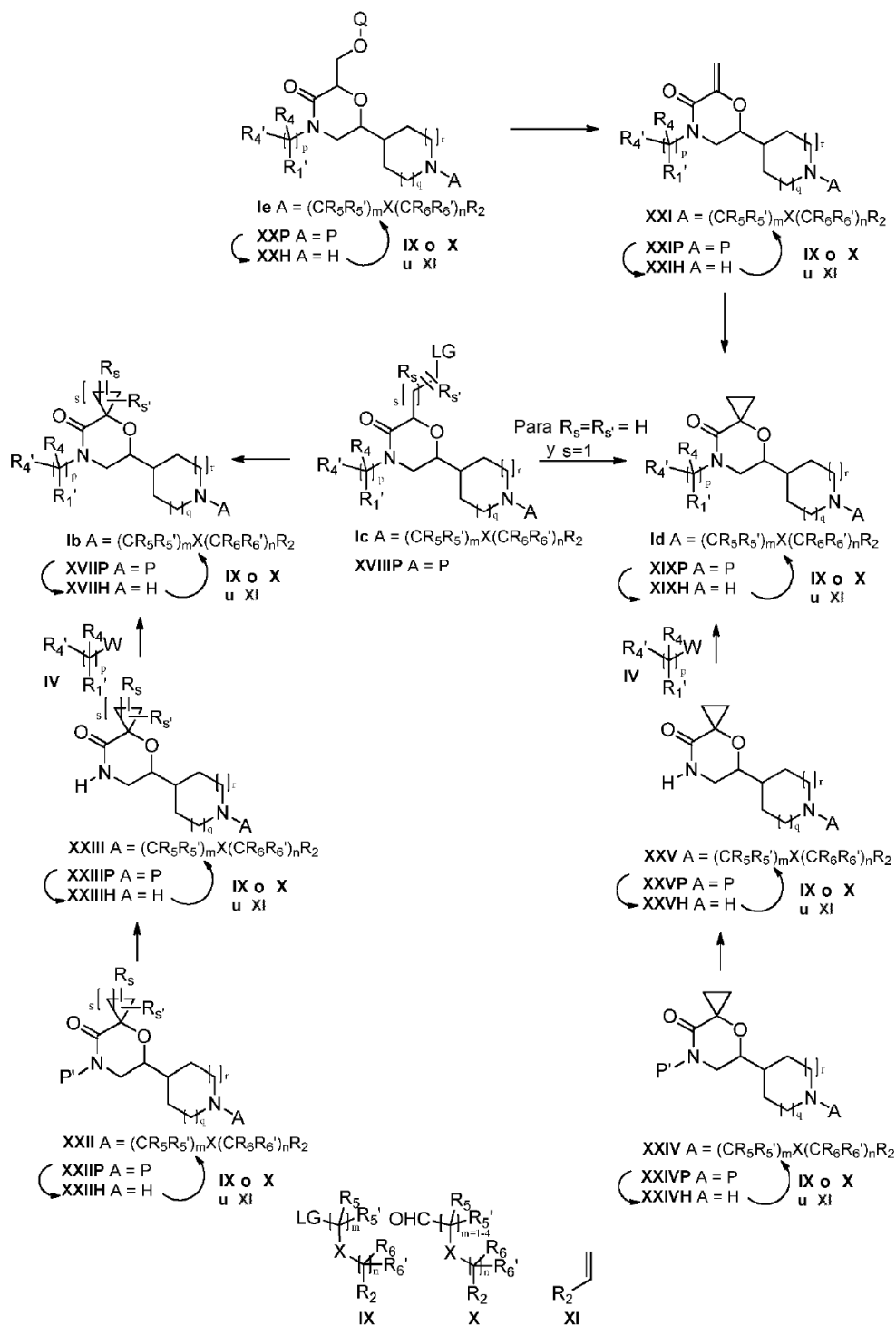
30 Alternativamente, se puede preparar un compuesto de fórmula XVI por reacción de un compuesto de fórmula XVIH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XVIIP, en el que P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II siguiendo varias metodologías descritas en la bibliografía, como la reacción con nitrometano seguida de reducción (es decir WO2013/50448A1, preparación S) o la reacción con cianuro de dietilaluminio seguida de reducción (i.e WO2006/113837 Ex 118.a.ii&iii y WO2006/81289 Ex 19.a&b).

35 Los compuestos de fórmula general II, IIP, IV, VI, IX, X y XI en los que R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅', R₆, R₆', LG, W, X, Y, m, n, p, q y r tienen los significados definidos anteriormente, están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

ESQUEMA 2

40 La preparación de compuestos de fórmula general (I) en los que Y representa CO y R₃ y R₃' se toman junto con el átomo C de conexión para formar un cicloalquilo (compuestos de fórmula Ib) puede realizarse como se describe en el siguiente esquema



Esquema 2

donde R₁', R₂, R₄, R₄', R₅, R₅', R₆, R₆', X, Y, m, n, p, q y r tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), s representa 1, 2, 3 o 4, R_s y R_s' representan hidrógeno o alquilo, LG representa un grupo saliente como halógeno, mesilato o triflato, W representa otro grupo saliente (como halógeno, mesilato, tosilato

o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo), y Q representa metilo o bencilo.

- 5 Un compuesto de fórmula Ib puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula Ic por tratamiento con una base fuerte como la diisopropilamida de litio o *el tert-butoxido de potasio*, en un disolvente aprótico como el tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente en frío. Y análogamente, un compuesto de fórmula Id (en el que $R_s=R_{s'}=H$ y $s=1$) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula Ic en las mismas condiciones de reacción.

- 10 Alternativamente, los compuestos de fórmula Id pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXI. La reacción de ciclopropanación se lleva a cabo utilizando un reactivo de transferencia de metilo adecuado, como el yoduro de trimetilsulfoxonio o el yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado, como el dimetilsulfóxido, y en presencia de una base fuerte, como el hidruro de sodio o *el tert-butoxido de potasio*, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre la temperatura ambiente y los 60 °C. Alternativamente, podrían utilizarse las condiciones típicas de reacción de Simmons-Smith, que comprenden el tratamiento de un compuesto de fórmula XXI con diiodometano, una fuente de zinc como el zinc-cobre, el yoduro de zinc o el dietilzinc, en un disolvente aprótico adecuado, como el éter dietílico.

- 15 Los compuestos de fórmula XXI pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula Ie en el que Q representa metilo o bencilo. La reacción de eliminación se lleva a cabo en presencia de una base, como *el tert-butoxido de potasio*, en un disolvente adecuado, como el tetrahidrofurano.

- 20 En otro enfoque alternativo, el sustituyente $-(CR_4R_{4'})_pR_1$ puede incorporarse posteriormente en la síntesis. Así, los compuestos de fórmula Ib e Id pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula XXIII y XXV, respectivamente, siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia a partir de compuestos de fórmula XIII. Los compuestos de fórmula XXIII y XXV pueden prepararse a partir de los precursores protegidos adecuados XXII y XXIV, respectivamente, siguiendo las condiciones descritas en el Esquema 1.

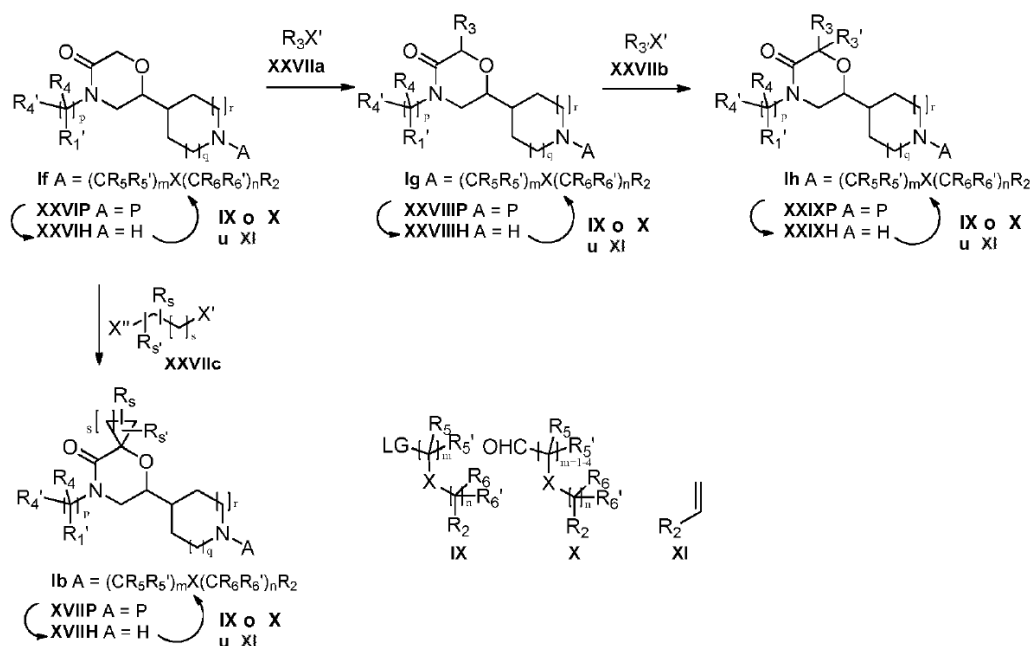
- 25 Además, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ puede incorporarse en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ib e Id a partir de precursores protegidos adecuados, mediante desprotección seguida de reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, como se describe en el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

- 30 Los compuestos de fórmula general Ic y Ie pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 1 a partir de un compuesto de fórmula V utilizando materiales de partida adecuados. Los compuestos de fórmula general XXII y XXIV pueden prepararse siguiendo los procedimientos descritos en el esquema 2 para la preparación de los compuestos de fórmula Ib e Id utilizando los correspondientes materiales de partida protegidos.

ESQUEMA 3 y ESQUEMA 4

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse a partir de otros compuestos de fórmula (I), como se describe en los esquemas 3 y 4 siguientes.

- 35 Los compuestos de fórmula Ib, Ig e Ih pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula If como se muestra en el esquema 3:



Esquema 3

donde R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅', R₆, R₆', X, m, n, p, q y r tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), s representa 1, 2, 3 o 4, R_s y R_s' representan hidrógeno o alquilo, LG, X' y X'' representan independientemente un grupo de salida como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, y P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc).

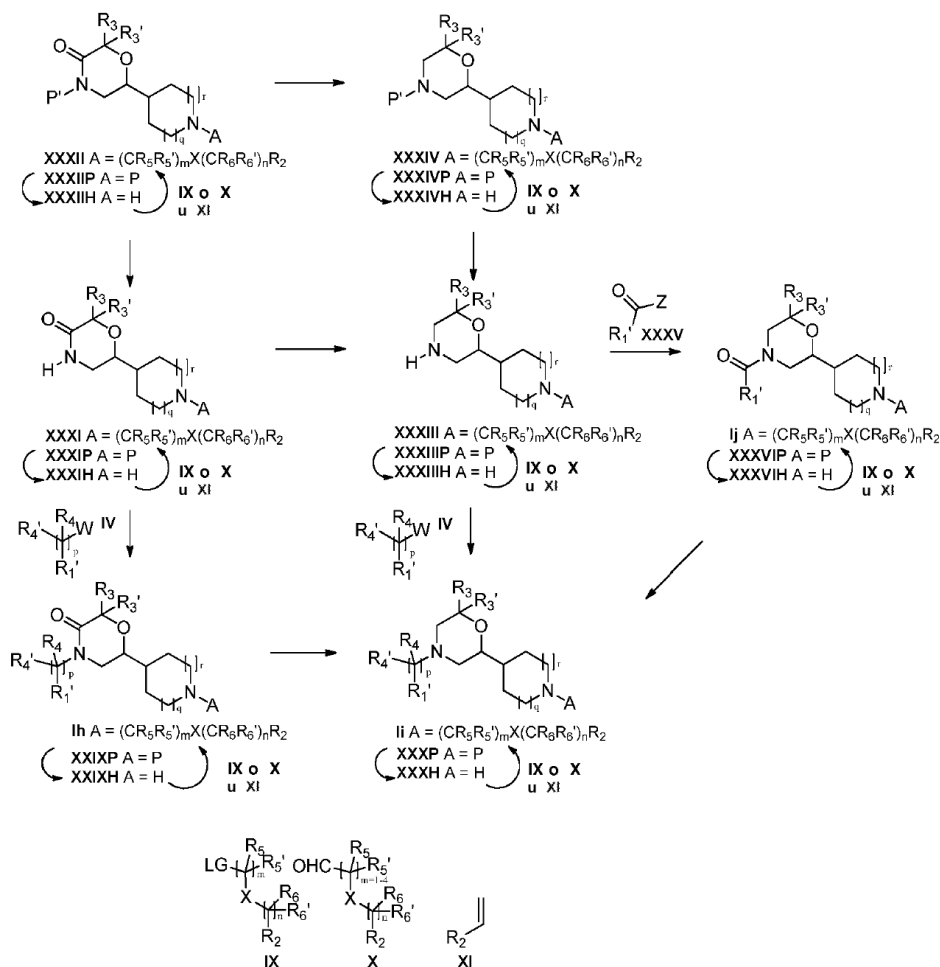
Un compuesto de fórmula Ig puede prepararse tratando un compuesto de fórmula If con un agente alquilante de fórmula XXVIIa en presencia de una base fuerte como diisopropilamida de litio o tert-butoxido de potasio, en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente. Se puede realizar una segunda alquilación en las mismas condiciones de reacción para preparar un compuesto de fórmula Ih. Un proceso análogo de doble alquilación puede utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula Ib, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula If con un agente alquilante de fórmula XXVIIc, como alternativa al procedimiento descrito en el Esquema 2 para la preparación de compuestos de fórmula Ib.

Además, el grupo -(CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂ puede incorporarse en el último paso de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ib, If, Ig e Ih a partir de precursores protegidos adecuados, mediante desprotección seguida de reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, en las condiciones de reacción descritas en el esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

Los compuestos de fórmula general If e Ig pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el esquema 1 utilizando materiales de partida adecuados.

Los compuestos de fórmula general XXVIIa, XXVIIb y XXVIIc en los que R₃, R₃', R₅, R₅', X', X'' y s tienen los significados definidos anteriormente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

El esquema 4 muestra la preparación de compuestos de fórmula (I) en los que Y es CH₂ a partir de compuestos de fórmula (I) en los que Y es C(O):



Esquema 4

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

La reacción de reducción de un compuesto de fórmula Ih o Ij para dar lugar a un compuesto de fórmula li puede llevarse a cabo utilizando un agente reductor adecuado, como el hidruro de aluminio y litio, el complejo borano-tetrahidrofurano o el complejo borano-dimetilsulfuro, en un disolvente adecuado, como el tetrahidrofurano o el éter dietílico, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente calentando.

La reacción de reducción también puede realizarse sobre un precursor adecuado (compuestos de fórmula XXXI o XXXII) o un derivado protegido (compuestos de fórmula XXIXP, XXXIP o XXXIIP o XXXVIP en los que $\text{A}=\text{P}$). Cuando P representa a Boc, el borano es el agente reductor preferido.

Los compuestos de fórmula general Ih pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los esquemas 1 a 3 utilizando materiales de partida adecuados, o pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXXI o XXXII. La desprotección de un compuesto de fórmula XXXII para dar un compuesto de fórmula XXXI y la posterior reacción con un compuesto de fórmula IV para dar un compuesto de fórmula Ih se realizan siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 1.

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

En consecuencia, los compuestos de fórmula general Ii pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXXIII o XXXIV siguiendo un procedimiento análogo.

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

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

- 15 Además, el grupo $-(CR_5R_5)_mX(CR_6R_6)_nR_2$ puede incorporarse en diferentes etapas de la síntesis para preparar compuestos de fórmula Ih, Ii e Ij a partir de precursores protegidos adecuados, mediante desprotección seguida de reacción con un compuesto de fórmula IX o X o XI, como se describe en el esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula Ia.

Además, ciertos compuestos de la presente invención también pueden obtenerse a partir de otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones apropiadas de conversión de grupos funcionales, en uno o varios pasos, utilizando reacciones bien conocidas en química orgánica en condiciones experimentales estándar.

- 25 Además, un compuesto de fórmula I que muestra quiralidad también puede obtenerse por resolución de un compuesto racémico de fórmula I, ya sea por HPLC preparativa quiral o por cristalización de una sal diastereomérica o un cocrystal. Alternativamente, la etapa de resolución puede llevarse a cabo en una etapa anterior, utilizando cualquier intermedio adecuado.

Ejemplos

30 Intermedios y ejemplos

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

- ACN: ACN
AcOH: ácido acético
Boc: *tert*-butoxicarbonilo
35 CAN: nitrato de cerio y amonio
Conc: concentrado
DCM: diclorometano
DMF: dimetilformamida
EJ: ejemplo
40 h: hora/s
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
INT: intermedio
MeOH: metanol
EM: espectrometría de masas
45 Min.: minutos
Quant: cuantitativo
Ret.: retención
t.a.: temperatura ambiente
Sat: saturado
50 s.m.: material de partida
TFA: ácido trifluoroacético
THF: tetrahidrofurano
Wt: peso

Se utilizó el siguiente procedimiento para obtener los datos de HPLC-MS:

- 55 Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6μm
Temperatura: 40°C

Flujo: 2,0 mL/min

Gradiente: NH_4HCO_3 pH 8 : ACN (95:5)---0,5min---(95:5)---6,5min---(0:100)-1min---(0:100)

Muestra disuelta aprox. 1mg/ mL en NH_4HCO_3 pH 8/ ACN

Como alternativa, en algunos casos se utilizó el procedimiento B:

5 **Procedimiento B**

Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6µm

Temperatura: 40°C

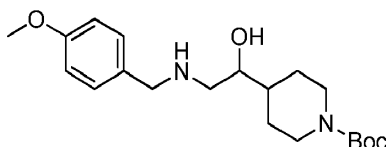
Flujo: 1,5 mL/min

Gradiente: NH_4HCO_3 pH 8 : ACN (95:5)---0,5min---(95:5)---6,5min---(0:100)-2min---(0:100)

10 Muestra disuelta aprox. 1mg/ mL en NH_4HCO_3 pH 8/ ACN

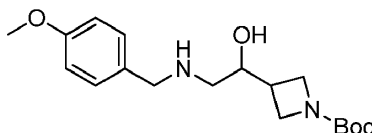
Síntesis de productos intermedios

Intermedio 1A: 4-(1-hidroxi-2-((4-metoxibencil)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



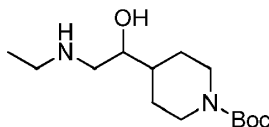
15 A una solución de 4-(2-amino-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (obtenida como se describe en WO2013/50448A1) (3,68 g, 15,1 mmol) en THF seco (95 mL), se añadieron 4-metoxibenzaldehído (1,56 mL, 12,8 mmol), ácido acético (0,95 mL, 16,6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,38 g, 30,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (5,0 g, 91 % de rendimiento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 1B: 3-(1-hidroxi-2-((4-metoxibencil)amino)etil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo



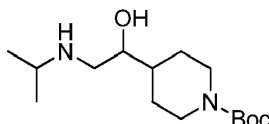
25 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 1A pero partiendo de 3-(2-amino-1-hidroxietil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título.

Intermedio 1C: 4-(etilamino)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 1A pero utilizando acetaldehído en lugar de 4-metoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título.

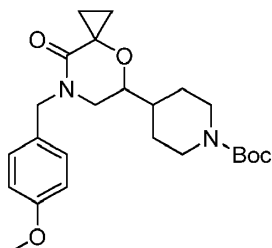
Intermedio 1D: 4-(1-hidroxi-2-(isopropilamino)etil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 1A pero utilizando acetona en lugar de 4-metoxibenzaldehído, se obtuvo el compuesto del título.

Intermedio 2A: 4-(7-(4-metoxibencil)-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo

5



10

Paso 1. 4-(2-(2-bromo-4-cloro-N-(4-metoxibencil)butanamido)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo : A una solución del intermedio 1A (5,00 g, 13,7 mmol) en acetato de etilo (50 mL), se añadió una solución de K_2CO_3 (3,41 g, 24,7 mmol) en agua (35 mL). Después de enfriar a 0-5 °C, una solución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparada como se describe en US6114541A14, 10 g, 18,7 mmol) en acetato de etilo (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y luego se diluyó con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de HCl 0,5 M y luego con una solución satinada de $NaHCO_3$, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (6,58 g, producto crudo).

15

Paso 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 (6,58 g, 12,0 mmol) en THF seco (65 mL) se enfrió bajo nitrógeno hasta -78 °C. Tras la adición de la solución de tert-butoxido de potasio (24,1 mL, 1M en THF, 24,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 2 h. A continuación se calentó a 0-5 °C y se añadió una solución adicional de tert-butoxido de potasio (24,1 mL, 1M en THF, 24,1 mmol). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 2 h. A continuación se añadió una solución de NH_4Cl sat, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo.

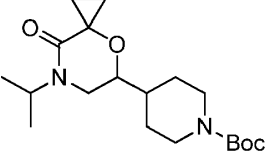
20

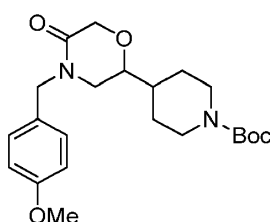
Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:8) para dar el compuesto del título (2,58 g, 44 % de rendimiento en los 2 pasos).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 2B-2D utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
2B		3-(7-(4-metoxibencil)-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)azetidin-1-carboxilato de tert-butilo	1B
2C		4-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidine-1-carboxilato de tert-butilo	1C

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
2D		4-(7-isopropil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	1D

Intermedio 2E: 4-(4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

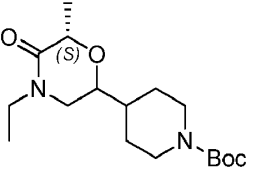
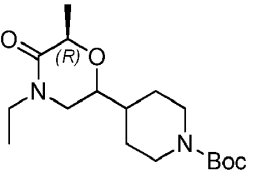
Paso 1. 4-(2-(2-cloro-N-(4-metoxibencil)acetamido)-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución del intermedio 1A (1,42 g, 3,89 mmol) en acetato de etilo (14 mL), se añadió una solución de K₂CO₃ (1,5 g, 10,9 mmol) en agua (11 mL). Tras enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (0,42 mL, 5,28 mmol) en acetato de etilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h y luego se diluyó con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa fría de HCl 0,5 M y luego con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,14 g, 67 % de rendimiento).

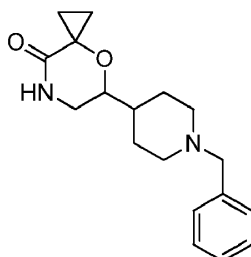
10

Paso 2. Compuesto del título: Una solución del producto crudo obtenido en la etapa 1 (1,14 g, 2,6 mmol) en THF (11 mL) se enfrió a -78 °C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Tras añadir una solución de *tert*-butoxido de potasio (3,9 mL, 1M en THF, 3,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de NH₄Cl sat, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (981 mg, 94 % de rendimiento).

15

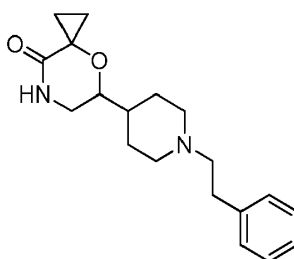
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 2F-2G utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
2F		4-((6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	1C
2G		4-((6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	1C

Intermedio 3A: 5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

Paso 1. 5-(Piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona trifluoroacetato. El intermedio 2A (1,50 g, 3,48 mmol) se disolvió en TFA (26,7 mL, 348 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 5 días. La reacción se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como producto crudo (1,13 g, rendimiento cuántico), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. Compuesto del título: A una mezcla del producto crudo obtenido en el paso 1 (0,565 g, 1,74 mmol) en dicloroetano (12 mL) y metanol (1 mL), se añadió benzaldehído (0,266 mL, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. y luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,277 g, 2,61 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió cuidadosamente agua y NH₃ conc. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (114 mg, 22 % de rendimiento en los dos pasos).

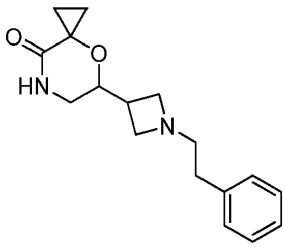
Intermedio 3B: 5-(1-Fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

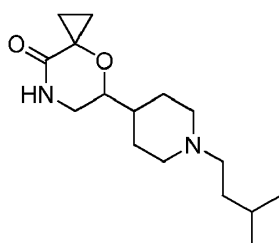
Una mezcla del producto crudo obtenido en el paso 1 del intermedio 3A (0,565 g, 1,74 mmol), (2-bromoetil)benceno (0,38 mL, 2,79 mmol) y K₂CO₃ (1,20 g, 8,71 mmol) en ACN (7 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. se añadió una solución acuosa de NaOH 1M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (370 mg, 68 % de rendimiento en los dos pasos).

Los intermedios 3C y 3D se prepararon según el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 3A, utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
3C		5-(1-bencilazetidín-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	2B

(continuación)

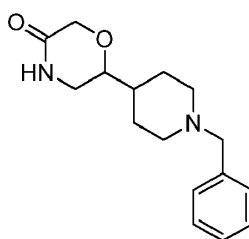
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
3D		5-(1-fenetilazetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	2B

Intermedio 3E: 5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

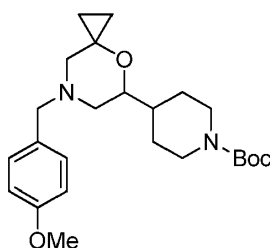
5

Una mezcla del Ejemplo 16 (1,20 g, 3,0 mmol), CAN (4,93 g, 9,0 mmol), ACN (15 mL) y agua (15 mL) se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió una solución de NaHCO₃ sat a la mezcla de reacción, que se filtró sobre una almohadilla de celita y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (184 mg, 22 % de rendimiento).

10

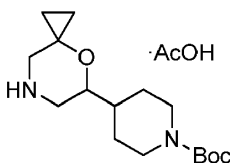
Intermedio 3F: 6-(1-Bencilpiperidin-4-il)morfolin-3-ona

15 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 3E pero partiendo del Ejemplo 21, se obtuvo el compuesto del título.

Intermedio 4: 4-(7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

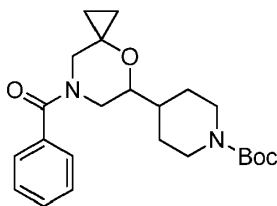
A una solución del intermedio 2A (0,75 g, 1,74 mmol) en THF (4,5 mL), se añadió gota a gota una solución del complejo borano-tetrahidrofurano (5,2 mL, 1M en THF, 5,2 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h y luego se enfrió a t.a. Se añadió una solución adicional del complejo borano-tetrahidrofurano (5,2 mL, 1M en THF, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 h para completar la reacción. La mezcla se enfrió con un baño de agua helada y se añadió cuidadosamente el sol acuoso de NaOH 1M, y luego la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 6 h. Tras enfriar a t.a., se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título como producto crudo que se utilizó como tal sin purificación adicional (682 mg, 94 % de rendimiento).

Intermedio 5: acetato de 4-(4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



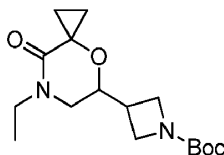
Una mezcla del intermedio 4 (0,682 g, 1,64 mmol), AcOH (0,093 mL, 1,64 mmol) y paladio (68 mg, 10 % en peso de carbono) en metanol (2 mL) se agitó bajo 3 bares de H₂ a 50 °C durante 1 día. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como producto crudo que se utilizó como tal sin purificación adicional (583 mg, rendimiento cuántico)

Intermedio 6: 4-(7-benzoil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del intermedio 5 (583 mg, 1,64 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C, se añadió trietilamina (0,34 mL, 2,45 mmol) y cloruro de benzoilo (0,23 mL, 1,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h y luego se añadió una solución acuosa de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de NaOH 1M, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (365 mg, 56 % de rendimiento).

Intermedio 7: 3-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



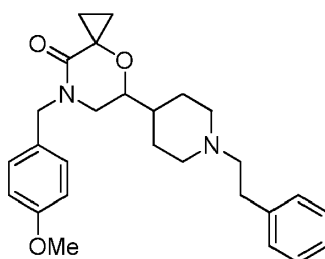
Paso 1. 5-(Azetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona trifluoroacetato. El intermedio 2B (1,50 g, 3,73 mmol) se disolvió en TFA (28,5 mL, 372 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. Se concentró hasta sequedad y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, que se desechó, y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como producto crudo (1,33 g, sobrepeso, rendimiento cuántico supuesto).

Paso 2. 3-(8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una solución del producto obtenido en la etapa 1 (283 mg, 0,95 mmol) en solución de NaOH 1M (2,87 mL, 2,87 mmol) se le añadió una solución de dicarbonato de *tert*-butilo (313 mg, 1,43 mmol) en 1,4-dioxano (0,57 mL), y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:9) para dar el compuesto del título (190 mg, 70 % de rendimiento).

Paso 3. Compuesto del título: A una solución del producto obtenido en la etapa 2 (190 mg, 0,67 mmol) en DMF seca (6,7 mL), se añadió NaH (54 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 1,35 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió 1-yodoetano (0,06 mL, 0,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió una solución acuosa sat. Se añadió una solución de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:9) para dar el compuesto del título (210 mg, rendimiento cuántico).

Síntesis de ejemplos

Ejemplo 1: 7-(4-Metoxibenzil)-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona



Paso 1. 7-(4-Metoxibenzil)-5-(piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona trifluoroacetato. A una solución del intermedio 2A (500 mg, 1,16 mmol) en DCM (5 mL), se añadió TFA (0,89 mL, 11,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como producto crudo (1,06 g, 49 % en peso, rendimiento cuántico), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

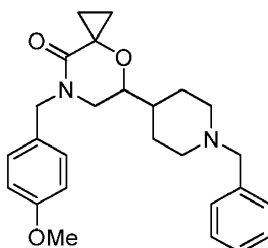
Paso 2. Compuesto del título: Una mezcla del producto crudo obtenido en la etapa 1 (0,526 g, 49 % en peso, 0,580 mmol), (2-bromoetil)benceno (0,127 mL, 0,929 mmol) y K₂CO₃ (0,401 g, 2,90 mmol) en ACN (6 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. se añadió una solución acuosa de NaOH 1M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (171 mg, 68 % de rendimiento en los dos pasos).

Tiempo de retención en HPLC: 4,93 min; MS: 435,2 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del ejemplo 2 utilizando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
2		(5-(1-fenilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona	4.75	405.2

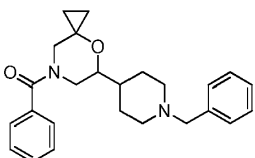
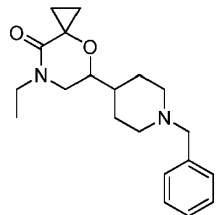
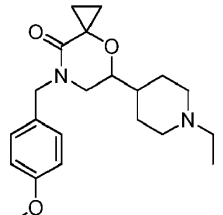
Ejemplo 3: 5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibenzil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona



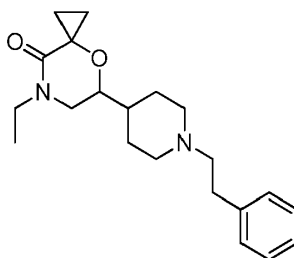
- 5 A una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (0,526 g, 49 en peso, 0,580 mmol) en THF seco (4 mL), se añadió benzaldehído (0,088 mL, 0,870 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. y luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (0,578 g, 2,73 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió cuidadosamente agua y NH₃ conc y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4), y luego se repurificó por cromatografía instantánea, C18, gradiente de NH₄HCO₃ acuoso (pH 8) a ACN para dar el compuesto del título (58 mg, 23 % de rendimiento en los dos pasos).

Tiempo de retención en HPLC: 5,01 min; MS: 421,3 (M+H).

- 10 Este procedimiento se utilizó para la preparación de los ejemplos 4-6 utilizando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
4		(5-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona	4,72	391,2
5		5-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,16	329,2
6		5-(1-etilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	3,38	359,2

Ejemplo 7: 7-Etil5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona



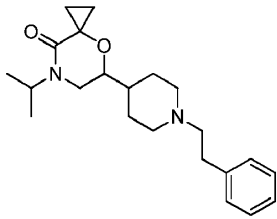
- 15 A una solución del intermedio 3B (0,200 g, 0,636 mmol) en DMF seca (6,4 mL), se añadió NaH (51 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 1,27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se añadió 1-yodoetano (0,077 mL, 0,954 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió una solución acuosa

sat. Se añadió una solución de NaHCO_3 a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad.

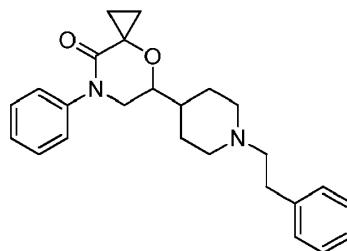
El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (175 mg, rendimiento del 80 %).

- 5 Tiempo de retención en HPLC: 4,11 min; MS: 343,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del ejemplo 8 utilizando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS ($\text{M}+\text{H}$)
8		7-isopropil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,39	357,2

Ejemplo 9: 5-(1-Fenetilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona



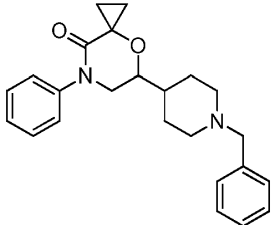
10

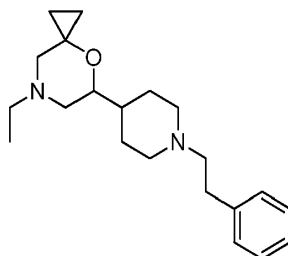
Una mezcla del intermedio 3B (0,100 g, 0,318 mmol), carbonato de cesio (0,135 g, 0,700 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,016 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (16 mg, 0,027 mmol) y bromobenceno (0,040 mL, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano seco (2,5 mL) se calentó bajo una atmósfera de argón en un tubo sellado a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se filtraron los sólidos y se concentró hasta sequedad. Se añadió carbonato de cesio (0,135 g, 0,700 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (14 mg, 0,016 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (16 mg, 0,027 mmol), bromobenceno (0,040 g, 0,382 mmol) y 1,4-dioxano seco (2,5 mL). Después de agitar durante un día más a 110 °C bajo una atmósfera de argón, los sólidos se filtraron y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (87 mg, 70 % de rendimiento).

15

- 20 Tiempo de retención HPLC: 4,72 min; MS: 391,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del ejemplo 10 utilizando materiales de partida adecuados:

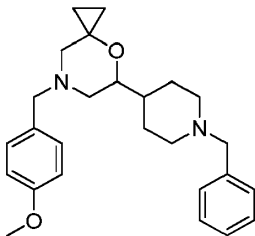
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
10		5-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,81	377,2

Ejemplo 11: 7-Etil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

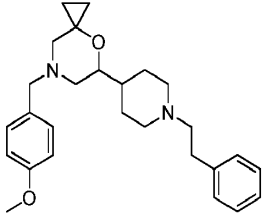
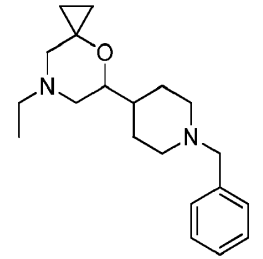
- 5 A una solución del ejemplo 7 (120 mg, 0,350 mmol) en THF (0,5 mL), enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de hidruro de aluminio y litio (1,05 mL, 1M en THF, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, después se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ sat, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH/DCM (1:4)
- 10 para dar el compuesto del título (83 mg, 72 % de rendimiento).

Tiempo de retención en HPLC: 4,06 min; MS: 329,2 (M+H)

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los ejemplos 12-14 utilizando materiales de partida adecuados:

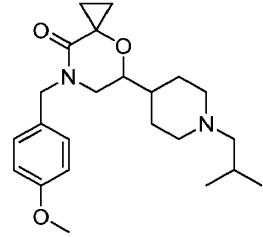
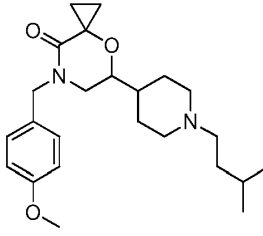
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
12		5-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	5,34	407,2

(continuación)

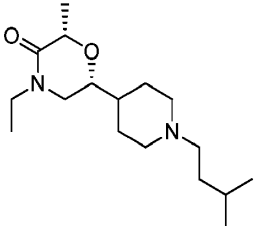
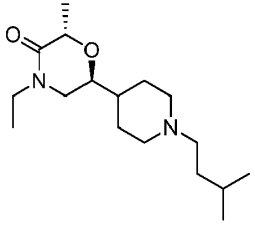
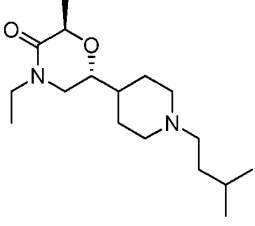
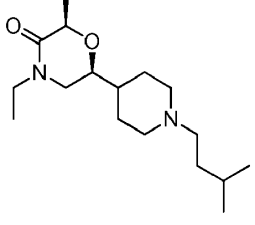
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
13		7-(4-metoxibencil)-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	5,22	421,2
14		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	4,11	315,2

Los ejemplos 15 y 16 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando materiales de partida adecuados:

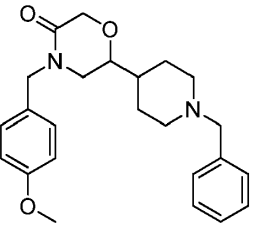
5

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
15		5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,59	387,2
16		5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,56	401,3

Los ejemplos 17 a 20 se preparan según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando materiales de partida adecuados:

17		(2S,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
18		(2S,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
19		(2R,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
20		(2R,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona

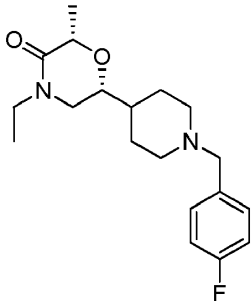
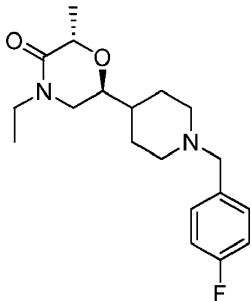
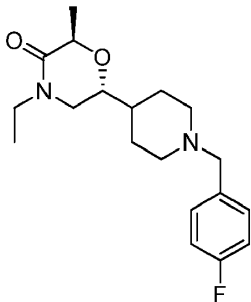
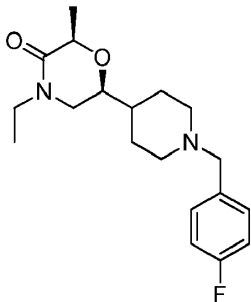
Los ejemplos 21 a 39 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, utilizando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
21		6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona	4,37	395,2

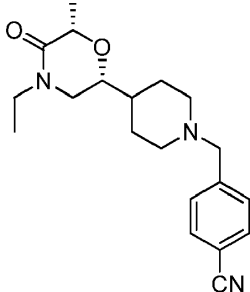
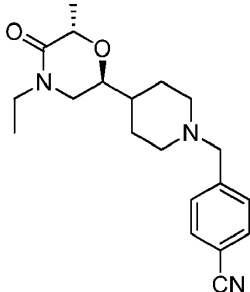
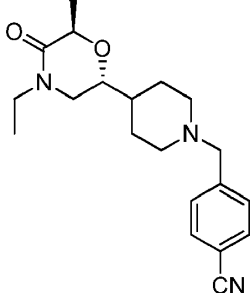
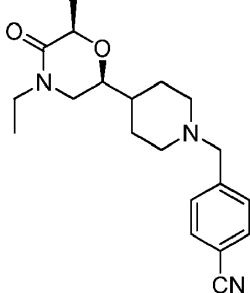
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
22		7-etil-5-(1-isopentilazetidin-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	3,16	281,2
23		(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona	4,1 (procedimiento B)	317, 1
24		(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona	4,2,7 (procedimiento B)	317, 2
25		(2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona	4,3 (procedimiento B)	4 317, 2
26		(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona	4,1 (procedimiento B)	7 317, 1

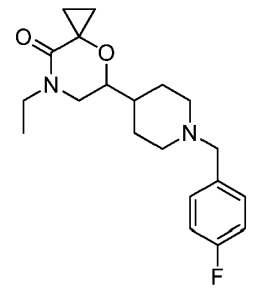
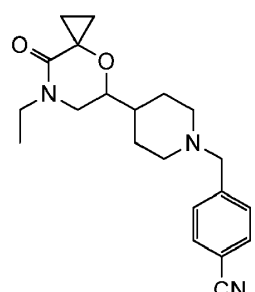
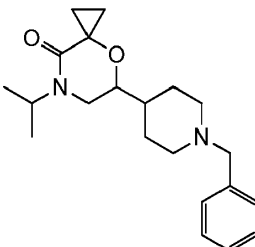
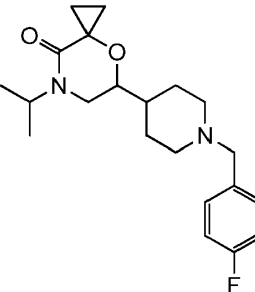
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
27		(2S,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona	4,38 (procedimiento B)	335,2
28		(2S,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona	4,50 (procedimiento B)	335,1
29		(2R,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona	4,47 (procedimiento B)	335,1
30		(2R,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona	4,32 (procedimiento B)	335,1

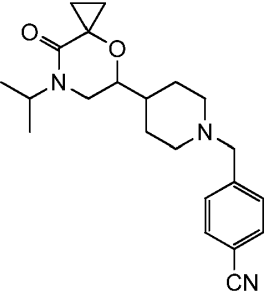
(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
31		4-((4-((2R,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	4,18 (procedimiento B)	342,1
32		4-((4-((2S,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	4,33 (procedimiento B)	342,1
33		4-((4-((2R,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	4,32 (procedimiento B)	342,2
34		4-((4-((2S,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	4,17 (procedimiento B)	342,2

(continuación)

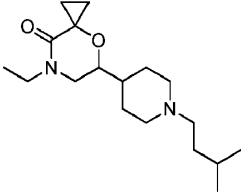
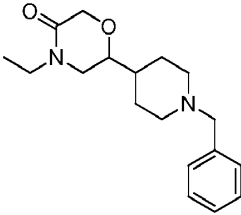
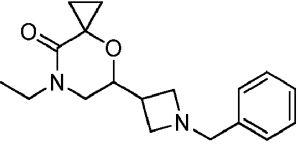
EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
35		7-etil-5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,74 (procedimiento B)	347,1
36		4-((4-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)methyl)benzonitrilo	4,53 (procedimiento B)	354,2
37		5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,92 (procedimiento B)	343,2
38		5-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	5,05 (procedimiento B)	361,1

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
39		4-((4-(7-isopropil-8-oxo-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-5-yl)piperidin-1-yl)methyl)benzonitrilo	4,83 (procedimiento B)	368,2

Los ejemplos 40 a 43 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 7, utilizando materiales de partida adecuados:

5

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
40		7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-yl)-4-oxa-7 - azaspiro[2.5]octan-8-ona	3,56	309,2
41		6-(1-bencilpiperidin-4-yl)-4-etilmorfolin-3-ona	3,49	303,2
42		5-(1-bencilazetidín-3-yl)-7-etil-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-8-ona	3,49	301,2

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
43		7-etil-5-(1-fenetilazetidín-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	3,63	315,1

Los ejemplos 44 a 45 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 9, utilizando materiales de partida adecuados:

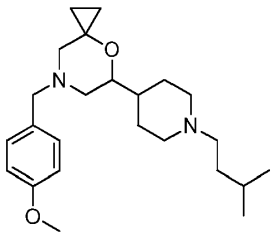
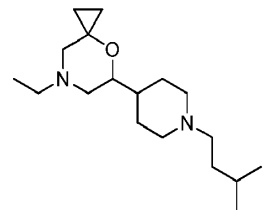
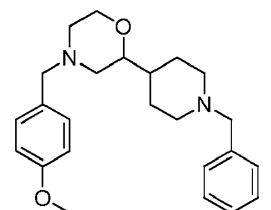
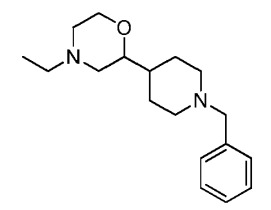
5

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
44		5-(1-isopentilpiperidín-4-il)-7-fenil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,28	357,2
45		5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-fenil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona	4,08	349,2

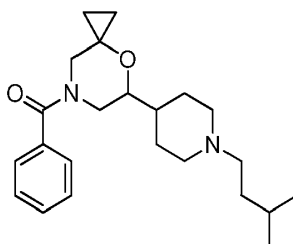
Los ejemplos 46 a 50 se prepararon según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, utilizando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
46		5-(1-isobutilpiperidín-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	4,76	373,3

(continuación)

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de retención (min)	MS (M+H)
47		5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	4,71	387,3
48		7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano	3,44	395,2
49		2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolina	4,96	381,2
50		2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolina	3,70	289,2

Ejemplo 51: (5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona



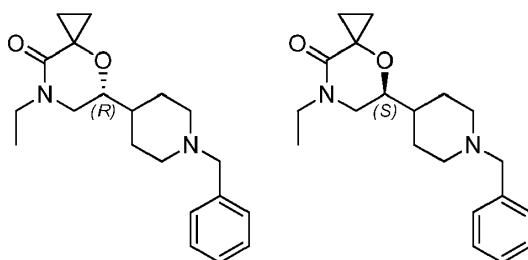
Paso 1: acetato de 5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano. Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Intermedio 5 pero partiendo del Ejemplo 47 (160 mg, 0,41 mmol), se obtuvo el compuesto del título como producto crudo que se utilizó en el siguiente paso (131 mg, 97 % de rendimiento).

5 Paso 2: Compuesto del título. Siguiendo el procedimiento de acilación descrito para la preparación del intermedio 6 pero partiendo del producto obtenido en la etapa 1 (131 mg, 0,41 mmol), se obtuvo el compuesto del título (70 mg, 46 % de rendimiento).

Tiempo de retención HPLC: 4,26 min; MS: 371,2 (M+H)

Ejemplos 52 y 53: (*R*)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona y (*S*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

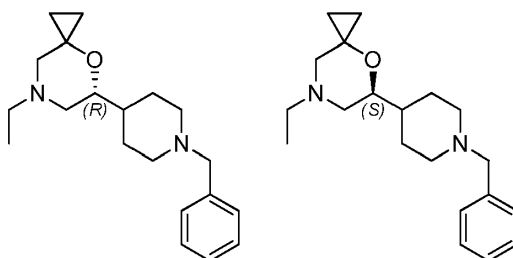
10



A partir del Ejemplo 5, se lleva a cabo una separación HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título.

Ejemplos 54 y 55: (*R*)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano y (*S*)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

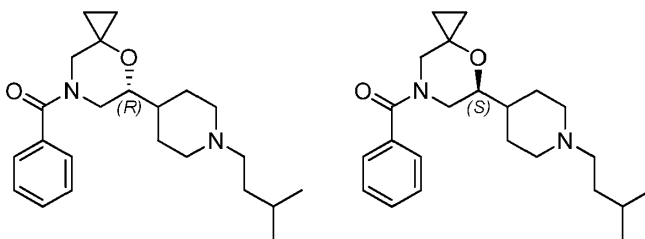
15



A partir del Ejemplo 14, se lleva a cabo una separación HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título.

Ejemplos 56 y 57: (*R*)-5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona y (*S*)-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

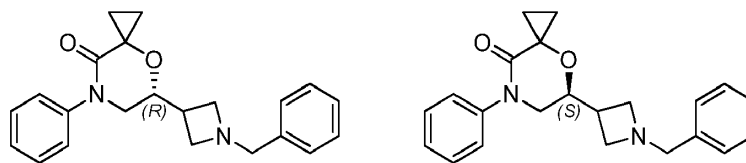
20



A partir del Ejemplo 51, se lleva a cabo una separación HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título.

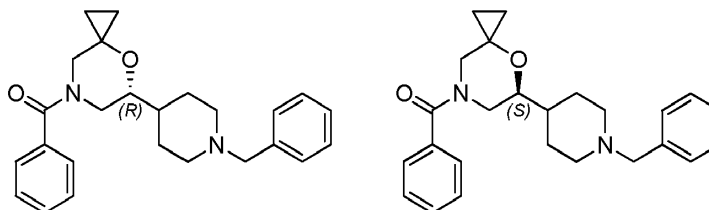
Ejemplos 58 y 59: (*R*)-5-(1-Bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona y (*S*)-5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona

25



A partir del Ejemplo 45, se lleva a cabo una separación HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título.

Ejemplos 60 y 61: *(R)*-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona y *(S)*-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona



5

A partir del Ejemplo 4, se lleva a cabo una separación HPLC preparativa quiral para dar los compuestos del título.

Tabla de Ejemplos con unión al Receptor σ_1 :

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

10 Ensayo de radioligando del receptor humano σ_1

Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor σ_1 humano, se utilizaron membranas HEK-293 transfectadas y [^{3} H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056), como radioligando. El ensayo se realizó con 7 μ g de suspensión de membrana, 5 nM de [^{3} H](+)-pentazocina en ausencia o presencia de tampón o 10 μ M de Haloperidol para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8.

15 Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Tras el periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM (pH7,4) frío. Los filtros se secaron y se contaron con una eficacia de aproximadamente el 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando el cóctel de centelleo líquido EcoScint

Resultados:

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

25 Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 expresada como K_i :

+ $K_{i-\sigma_1}$ $\geq$ 500 nM
 ++ $K_{i-\sigma_1}$ < 500 nM
 +++ $K_{i-\sigma_1}$ < 100 nM

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

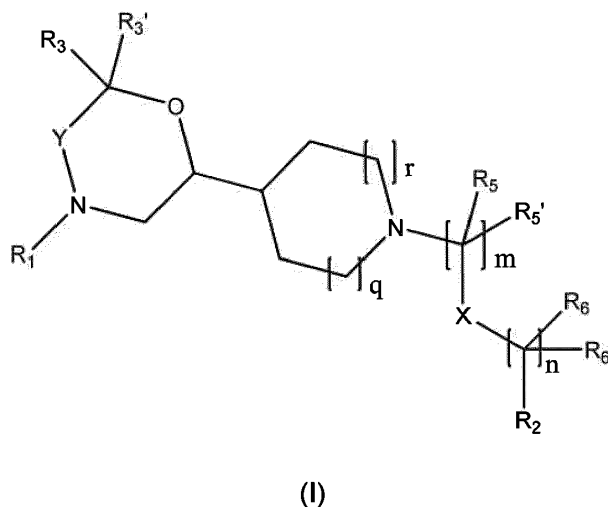
EJEMPLO	$K_{i-\sigma_1}$
1	+
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	+

(continuación)

EJEMPLO	$K_{i-\sigma 1}$
7	++
8	++
9	+
10	++
11	++
12	+++
13	+
14	+++
15	+
16	++
21	++
22	++
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	++
41	+++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++

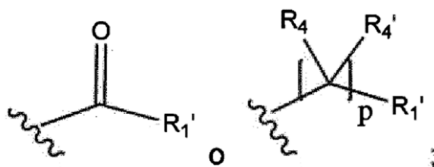
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



donde

5 R_1 es



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

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

p es 0 o 1;

q es 0, 1 o 2;

r es 0, 1 o 2;

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

X es un enlace, $-C(R_xR_{x'})-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)NR_7-$, $-NR_7C(O)-$ o $-C(O)O-$;

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

$R_{x'}$ se selecciona de entre hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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;

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 heterociclo 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 heterociclo sustituido o no sustituido,

R_3 y $R_{3'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido; alternativamente, R_3 y $R_{3'}$ tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; donde R_9 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente de 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, heterociclo sustituido o no sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$; donde R_8 se selecciona de 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;

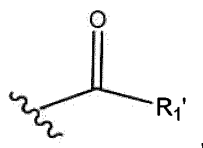
alternativamente, R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

R_6 y R_6' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_{10}$ y $-C(O)OR_{10}$; donde R_{10} se selecciona de 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;

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

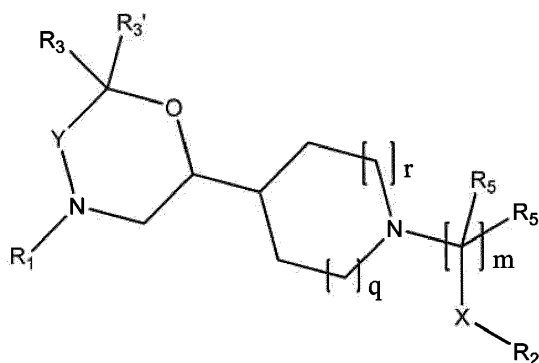
aplicando la siguiente condición:

R_1 no es



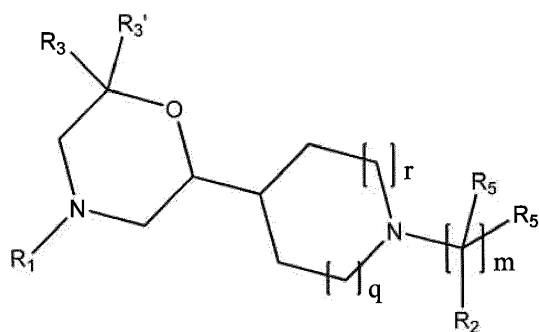
cuando Y es $-C(O)-$.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I')



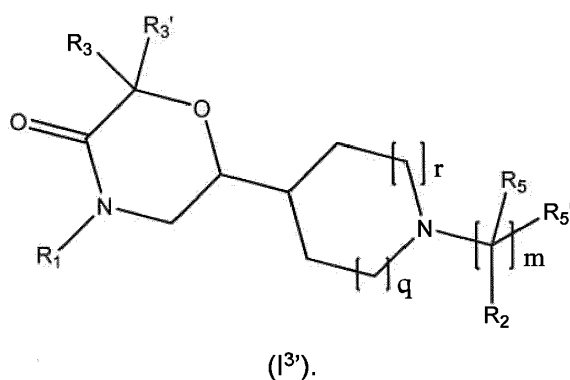
(I').

3. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'')

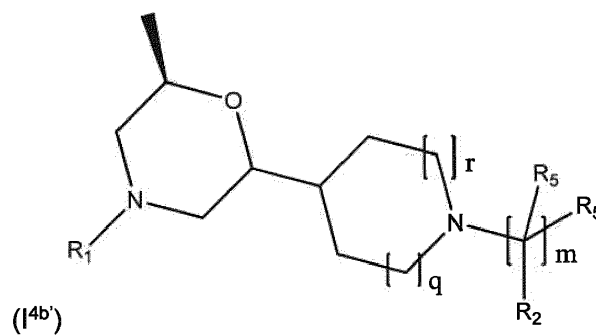
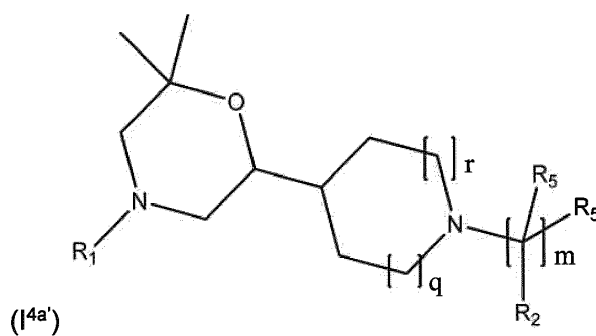
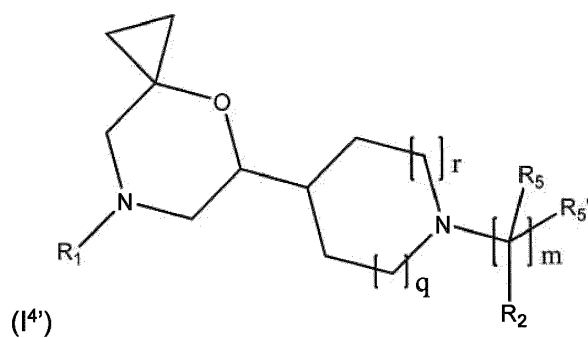


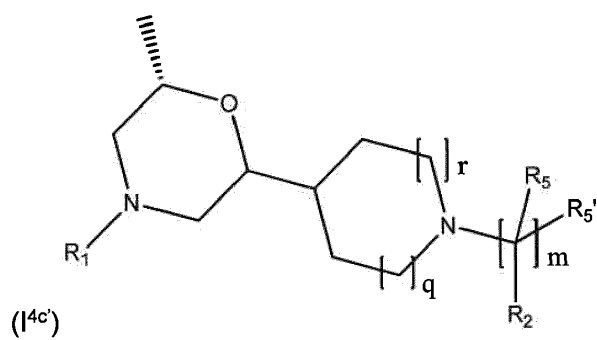
(I'').

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''')

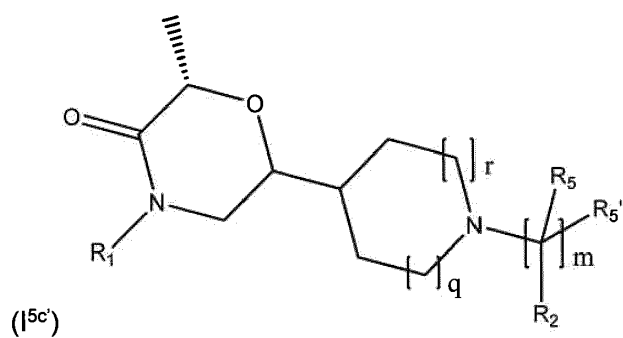
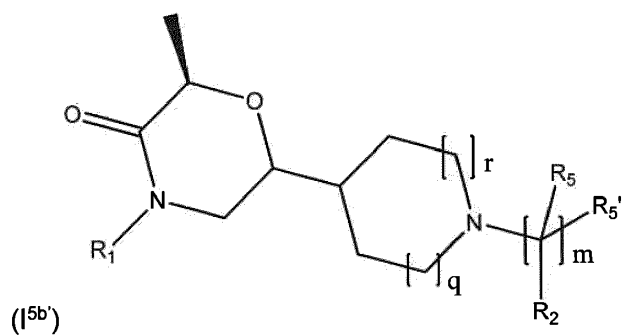
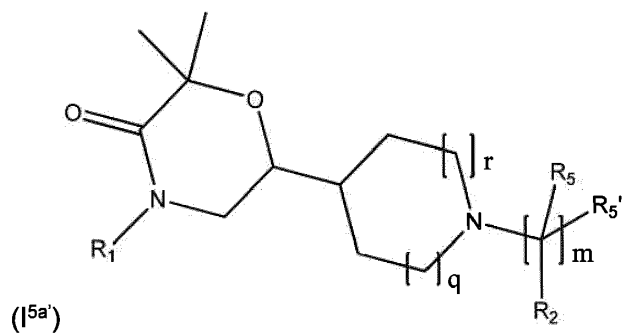
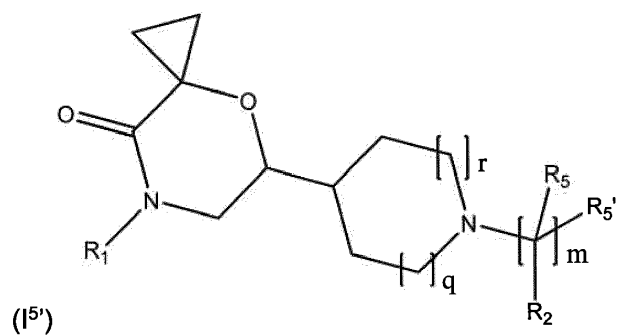


5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I^{4'}), (I^{4a'}), (I^{4b'}) o (I^{4c'})





6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I^{5'}), (I^{5a'}), (I^{5b'}) o (I^{5c'})



7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido; preferentemente R_1 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo y fenilo.

5 8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, y arilo sustituido o no sustituido; preferentemente R_2 es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre metilo, isopropilo, isobutilo y fenilo.

10 9. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_3 y R_3' tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido; preferentemente R_3 y R_3' forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; más preferentemente R_3 y R_3' forman un ciclopropilo sustituido o no sustituido.

10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se selecciona entre

1	7-(4-metoxibencil)-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
2	(5-(1-fetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
3	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
4	(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
5	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
6	5-(1-etilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
7	7-etil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
8	7-isopropil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
9	5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
10	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
11	7-etil-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
12	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
13	7-(4-metoxibencil)-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
14	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano

15 11. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto se selecciona entre

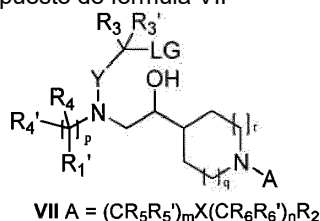
15	5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
16	5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
17	(2S,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
18	(2S,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
19	(2R,6R)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
20	(2R,6S)-4-etil-6-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
21	6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona
22	7-etil-5-(1-isopentilazetidín-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
23	(2S,6R)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
24	(2S,6S)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
25	(2R,6R)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
26	(2R,6S)-6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etil-2-metilmorfolin-3-ona
27	(2S,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
28	(2S,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
29	(2R,6R)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona

(continuación)

30	(2R,6S)-4-etil-6-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2-metilmorfolin-3-ona
31	4-((4-((2R,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
32	4-((4-((2S,6S)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
33	4-((4-((2R,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
34	4-((4-((2S,6R)-4-etil-6-metil-5-oxomorfolin-2-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
35	7-etil-5-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
36	4-((4-(7-etil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
37	5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
38	5-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-7-isopropil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
39	4-((4-(7-isopropil-8-oxo-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
40	7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
41	6-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolin-3-ona
42	5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
43	7-etil-5-(1-fenilazetidín-3-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
44	5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
45	5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
46	5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
47	5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-7-(4-metoxibencil)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
48	7-etil-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
49	2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(4-metoxibencil)morfolina
50	2-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-etilmorfolina
51	(5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
52	(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
53	(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
54	(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
55	(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-7-etil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octano
56	(R)-5-(1-Isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
57	(S)-5-(1-isopentilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
58	(R)-5-(1-Bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
59	(S)-5-(1-bencilazetidín-3-il)-7-phenyl-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-8-ona
60	(R)-5-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona
61	(S)-5-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il)(fenil)metanona

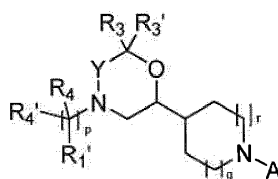
12. Proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R_1 es $-(CR_4R_4')_pR_1'$, dicho proceso comprende:

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



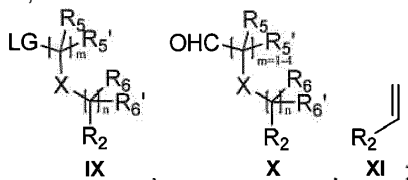
o

- b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH



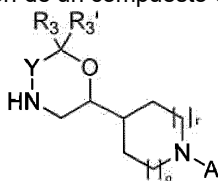
VIIIH A = H

con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

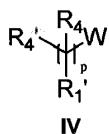


o

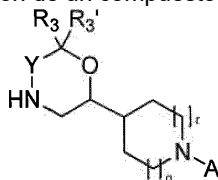
5 c1) cuando Y es CH₂, mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIII

XIII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂

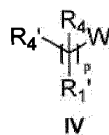
con un compuesto de fórmula IV



10 siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente, o alternatively mediante la reacción de aminación reductora de un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula IV, siendo el compuesto de fórmula IV un aldehído o una cetona y W un grupo C(O)H o C(O); o
c2) cuando Y es C(O), mediante la alquilación de un compuesto de fórmula XIII

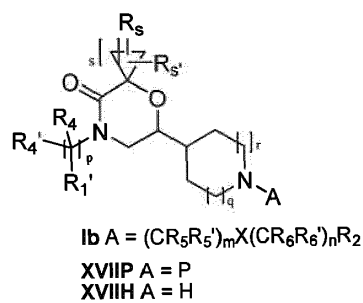
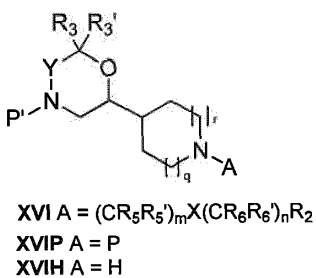
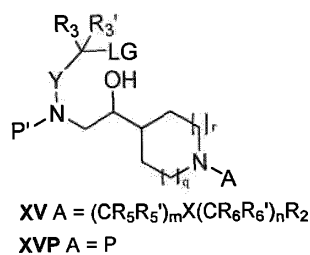
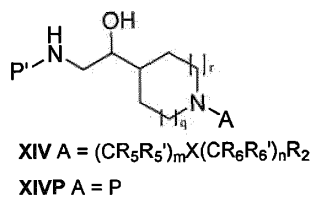
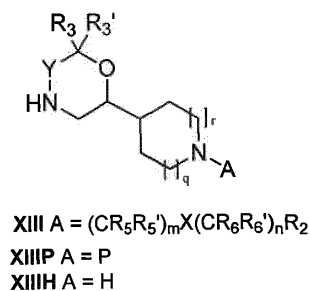
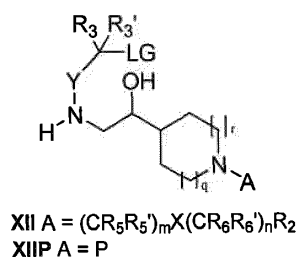
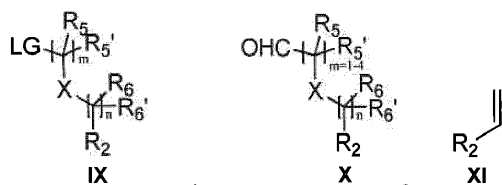
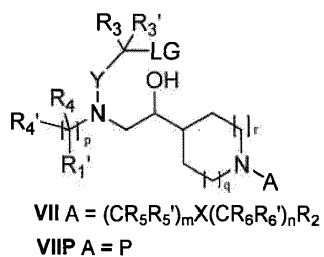
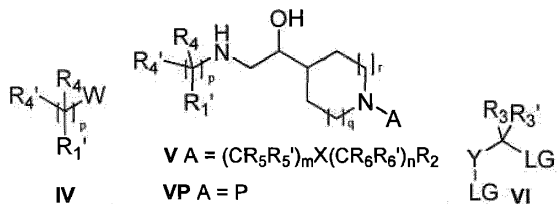
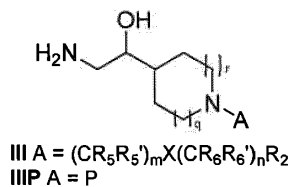
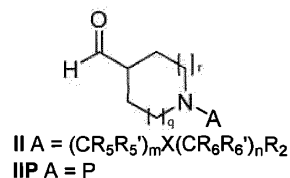
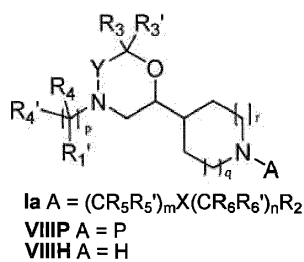
XIII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂

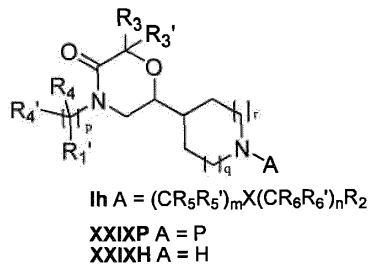
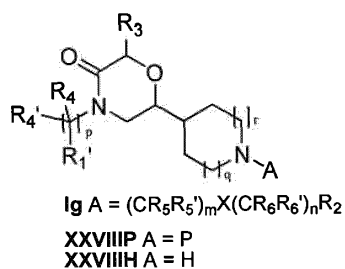
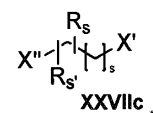
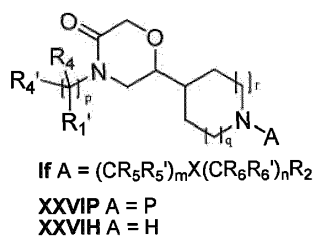
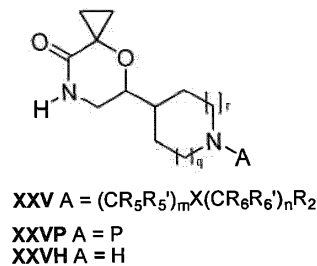
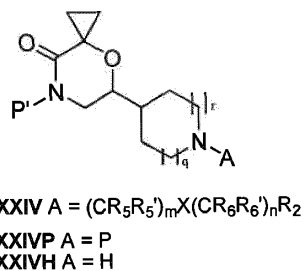
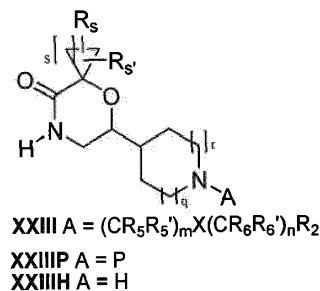
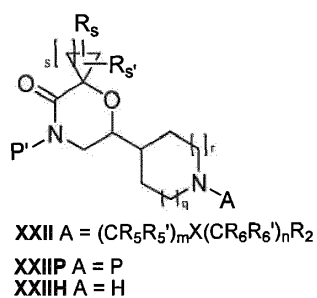
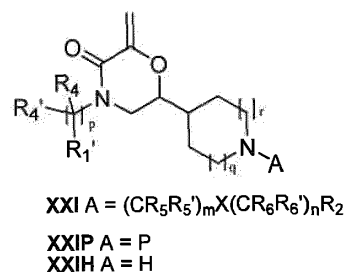
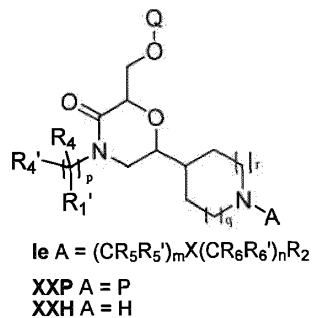
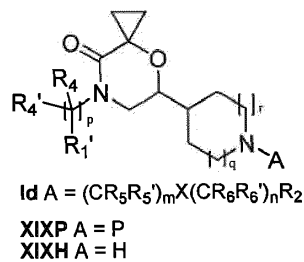
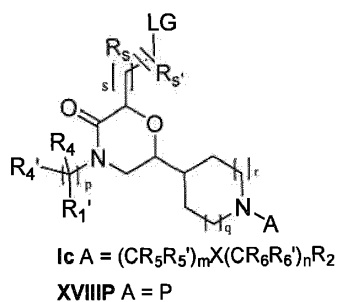
con un compuesto de fórmula IV

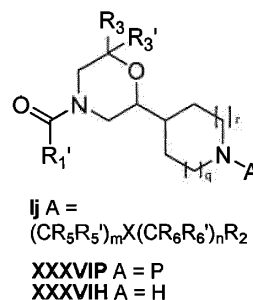
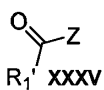
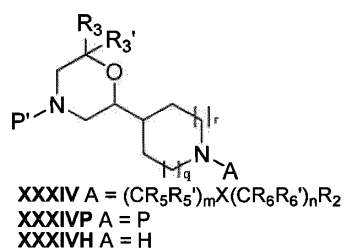
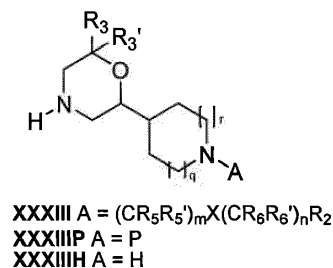
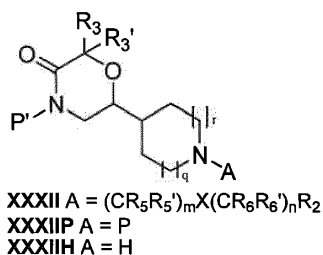
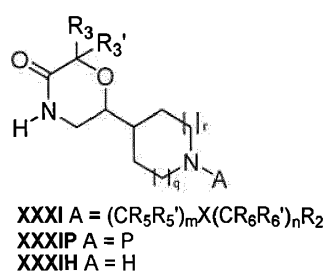
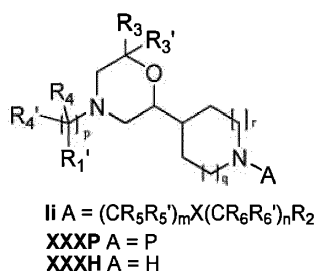


15 siendo el compuesto de fórmula IV un agente alquilante y W un grupo saliente.

13. Uso de uno o más compuestos de Fórmula Ia, II, IIP, III, IIIP, IV, V, VP, VI, VII, VIIP, VIIIP, VIIIH, IX, X, XI, XII, XIIP, XIII, XIIP, XIIIP, XIV, XIVP, XV, XVP, XVI, XVIIP, XVIIH, Ib, XVIIIP, XVIIH, Ic, XVIIIP, Id, XIXP, XIXH, Ie, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIII, XXIIIP, XXIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, XXV, XXVP, XXVH, If, XXVIP, XXVIH, XXVIIa, XXVIIb, XXVIIc, Ig, XXVIIIP, XXVIIH, Ih, XXIXP, XXIXH, Ii, XXXP, XXXH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIH, XXXIV, XXXIVP, XXXIVH, XXXV, Ij, XXXVIP o XXXVIH,







para la preparación de compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.
- 10 16. Un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento; preferentemente para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor medio a severo, el dolor visceral, el dolor crónico, el dolor por cáncer, la migraña, el dolor inflamatorio, el dolor agudo o el dolor neuropático, la alodinia o la hiperalgesia.