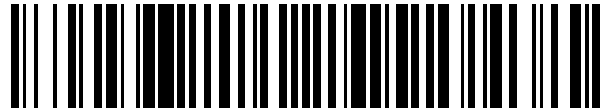


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 932 000**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2016 PCT/EP2016/001907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17084752**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2016 E 16797458 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2022 EP 3377500**

54 Título: **Compuestos de oxadiazaspiro para el tratamiento del abuso de drogas y adicciones**

30 Prioridad:

16.11.2015 EP 15382566

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

09.01.2023

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 932 000 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de oxadiazaspiro para el tratamiento del abuso de drogas y adicciones

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de oxadiazaspiro que tienen afinidad por los receptores sigma, especialmente receptores sigma-1 (σ_1), así como al procedimiento para la preparación de los mismos, a las composiciones que los comprenden, y a su uso como medicamentos contra el abuso y la adicción a las drogas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto favorecida en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma (σ), receptores de 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 estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se ha presentado evidencia de que los ligandos de los receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento, tal como la distonía y la discinesia tardía, y los trastornos motores asociados con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, JM y otros, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha informado que el conocido ligando del receptor sigma, rimcazol, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis. Snyder, SH, Largent, BL J. *Neuropsiquiatría* 1989, 1, 7).

20

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, el sitio sigma-1 (σ_1), y el sitio sigma-2 (σ_2).

25

El receptor σ_1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovario, testículo, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tracto gastrointestinal), así como en el desarrollo embrionario desde sus primeras etapas, y aparentemente participa en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos fármacos, tal como por (+)SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora.

30

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

35

40

Los ligandos sigma endógenos no se conocen, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos 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. Quirión, R. et al. *Tendencias Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han implicado que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalemales de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha informado que son ligandos sigma selectivos se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunitario y endocrino han sugerido la posibilidad de que pueda servir como enlace entre los tres sistemas.

45

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

50

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

55

Los derivados de espiro[benzopirano] o espiro[benzofurano] también se divulgaron en el documento EP1847542, así como derivados de pirazol (documento 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.

60

Además, el receptor σ_1 receptor se ha convertido en un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevas terapias destinadas a tratar los efectos de una variedad de drogas de abuso (Robson y col., *Curr Pharm Des.* 2012;18(7):902-19). Se sabe que el receptor σ_1 se expresa en regiones del cerebro involucradas en procedimientos adictivos, por ejemplo, el hipocampo, el núcleo estriado, el núcleo accumbens y la amígdala (Alonso et al., *Neuroscience*

65

2000;97(1):155-70). También se expresa en órganos como el corazón (Ela y col., J Pharmacol Exp Ther 1994; 269: 1300-9), hígado (Samovilova y Vinogradov, Eur J Pharmacol 1992; 225: 69-74.) o sistema gastrointestinal (Roman et al., Gastroenterología 1989; 97:76-82.), órganos involucrados en algunos de los efectos secundarios y muchas toxicidades de las sustancias de abuso. Drogas tales como la cocaína (Matsumoto et al., Neurofarmacología 2001; 41: 878-86, 2007), metanfetamina (Nguyen et al., Neuropharmacology 2005; 49: 638-45) o fenciclidina (Morris et al., Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 101-6.) interactúan directamente con el receptor σ_1 , que interviene en algunos de los efectos de estas sustancias. Sin embargo, el receptor σ_1 también puede modular los efectos de otras drogas, incluso si no tienen afinidad por el receptor σ_1 . Este es el caso de los opiáceos tales como la morfina (Chen et al., Drug Alcohol Depend 2011; 117: 164-9), etanol (Blasio et al., Behav Brain Res 2015; 287:315-22) o nicotina (Horan y col., Eur J Pharmacol 2001; 426: R1-2).

Se sabe que la modulación del receptor σ_1 es eficaz para bloquear los efectos de refuerzo de la cocaína (Romieu y col., Neuroreport 2000; 11: 2885-8), etanol (Maurice y col., Pharmacol Biochem Behav 2003; 74: 869-76) o nicotina (Horan y col., Eur J Pharmacol 2001; 426: R1-2.) en roedores, evaluada en la prueba de acondicionamiento del lugar, y también puede atenuar la reincorporación de la cocaína (Martin-Fardon et al., Neuropsicofarmacología. 2007 Sep;32(9):1967-73) o etanol (Martin-Fardon et al., Neuroreport. 2012 3 de octubre; 23 (14): 809-13) respuesta de autoadministración. También inhibe los efectos estimulantes sobre la actividad locomotora inducidos por la cocaína (McCracken y col., Eur J Pharmacol 1999; 370(3):225-32) o metanfetamina (Okuyama y col., Life Sci. 1993;53(18):PL285-90).

Los mecanismos precisos por los cuales los ligandos del receptor σ_1 ejercen los efectos observados no están completamente dilucidados. Es bien sabido que el receptor σ_1 modula los sistemas de neurotransmisores, tales como dopaminérgico, serotoninérgico y glutamatérgico, así como la actividad de los canales iónicos, las vías de señalización y la expresión de determinados genes, todos ellos procedimientos implicados en las acciones de las drogas de abuso (Matsumoto, Experto Rev Clin Pharmacol. 2009 jul;2(4):351-8.).

La adicción a las drogas es uno de los problemas de salud más graves a nivel mundial que impacta a la sociedad en múltiples niveles. El abuso de drogas es responsable de importantes costes de salud médicos, económicos y sociales. La ineficacia en algunos casos de los tratamientos farmacológicos actuales o, incluso, la falta de tratamientos agrava aún más el problema. Todos juntos respaldan la necesidad de una comprensión más profunda de los efectos neurobiológicos de las drogas de abuso y los mecanismos de adicción, con el fin de descubrir nuevos objetivos terapéuticos para desarrollar tratamientos alternativos.

Además, sigue existiendo la necesidad de encontrar compuestos que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean efectivos, selectivos y/o que tengan buenas propiedades de "drogabilidad", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Sorprendentemente, se ha observado que los nuevos compuestos de oxadiazaspiro de fórmula general (I) muestran afinidad por el receptor σ_1 que va de bueno a excelente. Estos compuestos son por lo tanto particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con los receptores sigma, en particular contra el abuso de drogas y la adicción.

El documento WO2013/115294 se refiere a los derivados de la urea diazaspiro.

Clark et al. (Journal of Medicinal Chemistry 1983; 26(6):855-861) pertenece a las 1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-onas antihipertensivas 9-sustituidas. Los compuestos divulgados están excluidos del alcance de las presentes reivindicaciones a modo de exención de responsabilidad.

Collina et al. (Expert Opinion on Therapeutic Patents, Informa Healthcare 2013; 23(5):597-613) es un artículo que revisa la literatura de patentes sobre moduladores de receptores sigma.

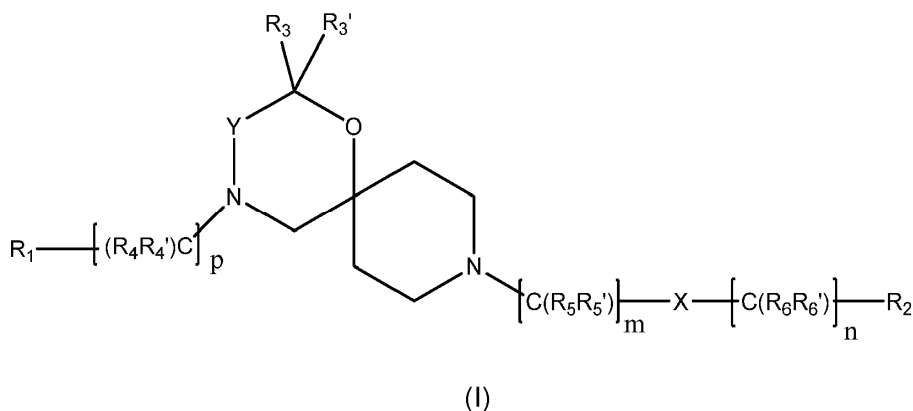
Birajdar et al. (Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 2013; 5(11):583-589) pertenece a la síntesis y evaluación biológica de derivados aminoalcohólicos de 2-metilbencimidazol como agentes antituberculosos y antibacterianos. También se ha renunciado al compuesto 4n de este documento.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención divulga nuevos compuestos con gran afinidad por los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que podría usarse para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con sigma, en particular contra el abuso de drogas y la adicción.

Como esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen 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 (I) general,



5 en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, X, Y, m, n y p son como se definen a continuación en la descripción detallada.

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

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

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

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

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN**

La presente invención describe nuevos compuestos con afinidad por los receptores sigma y que tienen una alta solubilidad en un medio fisiológico que podría usarse para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

25 Como esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen 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.

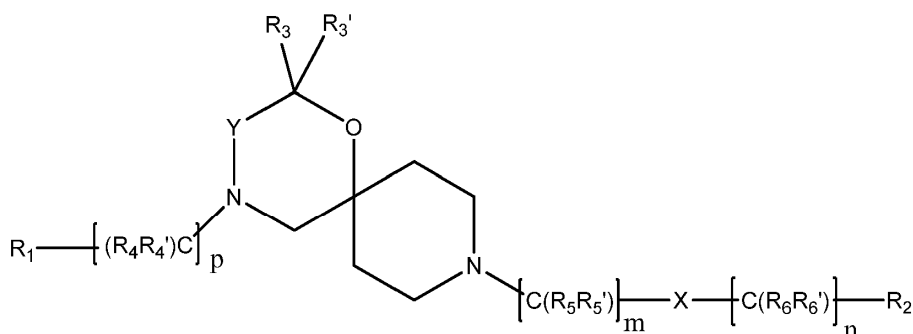
30 Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 . Debe señalarse, sin embargo, que las funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen en su efecto en subfuncionalidades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

35 Un antagonista bloquea o amortigua las respuestas mediadas por agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

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

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

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



(I)

en la que

5

p es 0 o 1 o 2; preferentemente p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

10

n es 0, 1 o 2;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

15

X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

en la que R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

20

R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

25

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

30

en la que dicho cicloalquilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11'}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR₁₁R_{11'}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR₁₁R_{11'} y C(CH₃)₂OR₁₁;

además, cicloalquilo en R₁, si se sustituye, también se puede sustituir por

35



o =O;

40

en el que el alquilo, alqueno o alquinilo en R₁, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₁R_{11'};

45

en la que R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido; y en la que R_{11''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

50

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

en la que dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de 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 $C(CH_3)_2OR_{12}$;

5

además, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si se sustituye, también se puede sustituir por



o =O;

10

en el que el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{12}R_{12''}$;

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

15

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

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

20

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

R_4 y R_4' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; en la que R_9 se selecciona de 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;

25

R_5 y R_5' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_7$ y $-C(O)OR_7$; en la que R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

30

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

35

R_6 y R_6' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-OR_{10}$, $-CHOR_{10}$ y $-C(O)OR_{10}$; en la que R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

40

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

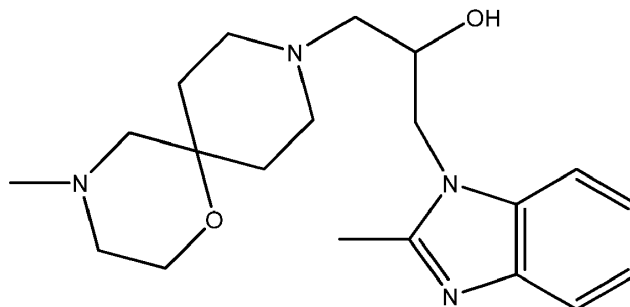
45

aplicándose la siguiente condición:

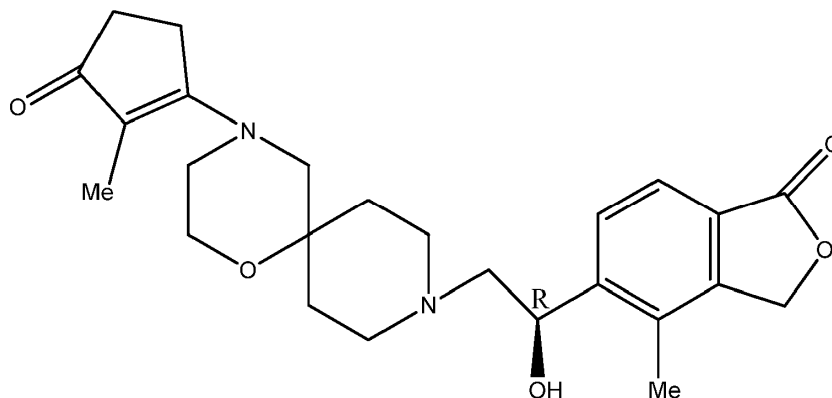
cuando Y es $-C(O)-$ y R_2 es arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, entonces $-[CR_5R_5]_m-X-[CR_6R_6]_n-$ - tampoco es $-CH_2CH_2-$ ni $-CH_2CH(OH)-$, y R_3 no es hidrógeno;

50

quedando además excluidos los siguientes compuestos:

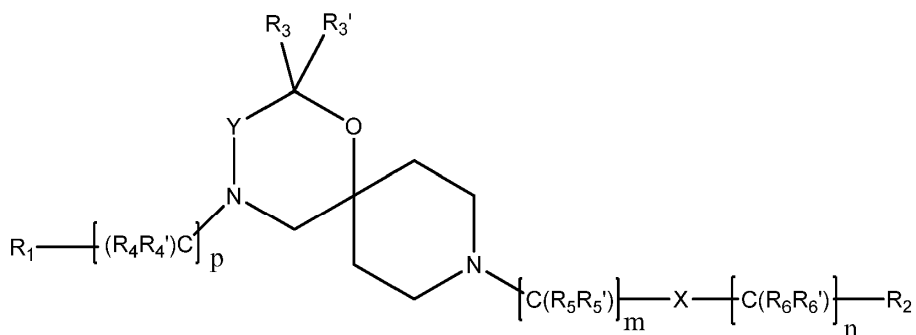


y



5

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



(I)

10 en la que

p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

15

n es 0, 1 o 2;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

20

X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

donde R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

25

R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

30

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

35

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C de conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

5

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

10

R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

15

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

20

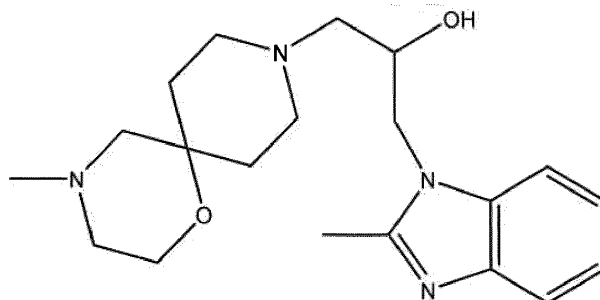
R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -OR₁₀, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀; en la que R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

25

aplicándose la siguiente condición:

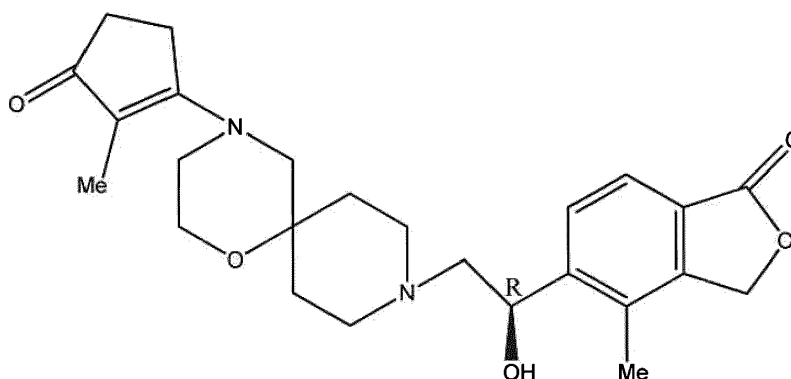
cuando Y es -C(O)- y R₂ es arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, entonces m es 1, X es un enlace, n es 0 y R₃ no es hidrógeno;

quedando además excluidos los siguientes compuestos:



30

y



35

Estos compuestos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, de 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.

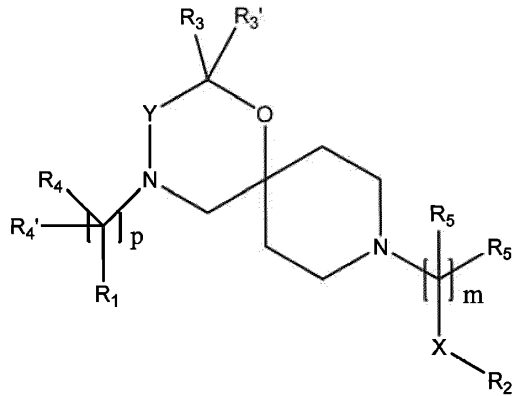
40

En otra realización, estos compuestos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, de racemato o en forma de mezcla de al menos

dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de la misma.

5 En aras de la claridad con respecto a $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, esto significaría que cuando Y es $-\text{C}(\text{O})-$ y R_2 es arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, entonces $-\text{[CR}_5\text{R}_5\text{]}_m-\text{X}-\text{[CR}_6\text{R}_6\text{]}_n-$ no puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ leído en la dirección de la "N" de la parte espiro del núcleo hacia R_2 .

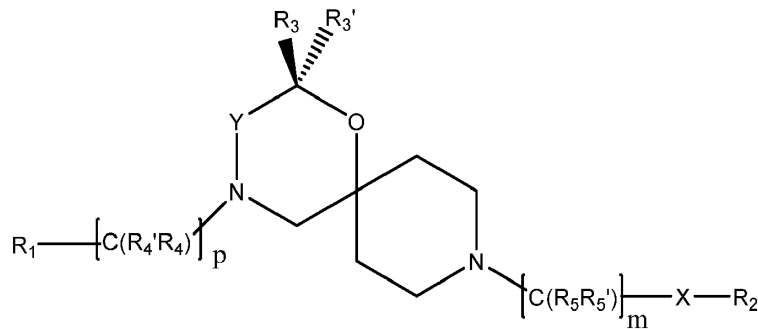
10 En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I') general



(I')

en la que, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , X, Y, m y p son como se definen en la descripción.

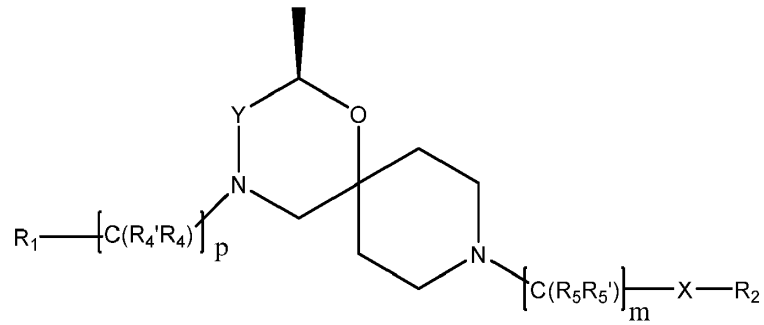
15 En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I^a) general



(I^a)

20 en la que, R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , X, Y, m y p son como se definen en la descripción.

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

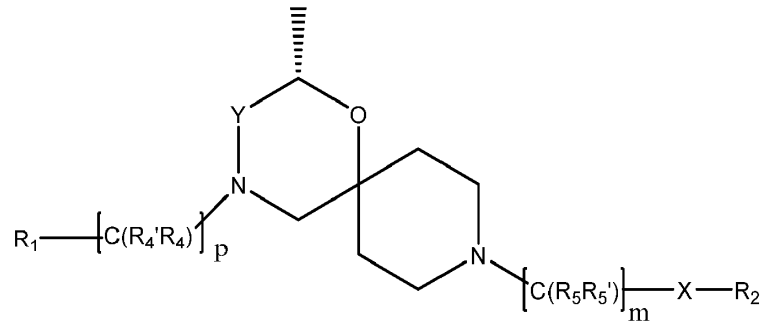


(I^{b'})

en la que, R₁, R₂, R₄, R₄', R₅, R₅', X, Y, m y p son como se definen en la descripción.

5

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



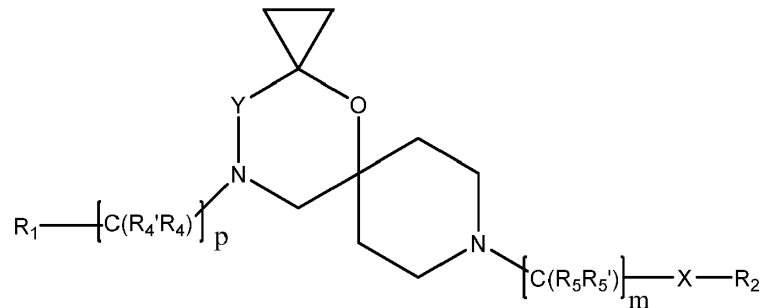
(I^{c'})

en la que, R₁, R₂, R₄, R₄', R, R₅', X, Y, m y p son como se definen en la descripción.

10

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

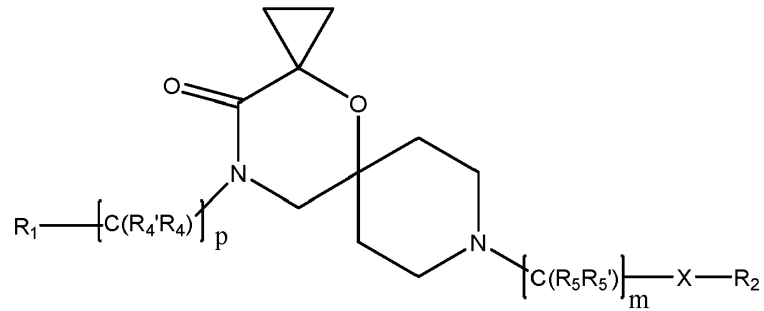
15



(I²)

en la que R₁, R₂, R₄, R₄', R₅, R₅', X, Y, m y p son como se definen en la descripción.

20 En una realización adicional, los compuestos de Fórmula (I) general son compuestos de Fórmula (I³) general

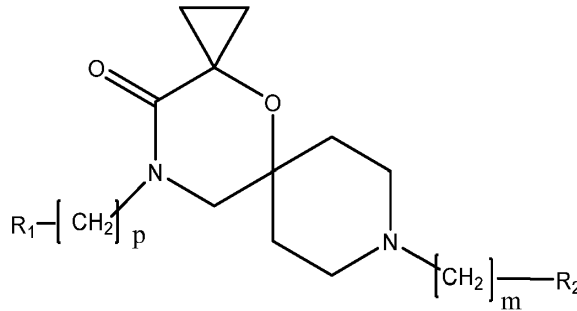


(I^{3'})

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

5

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

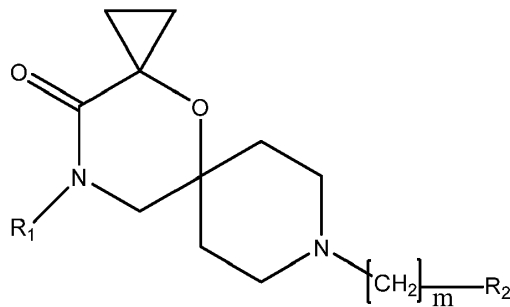


(I^{4'})

en la que R₁, R₂, m y p son como se definen en la descripción.

10

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



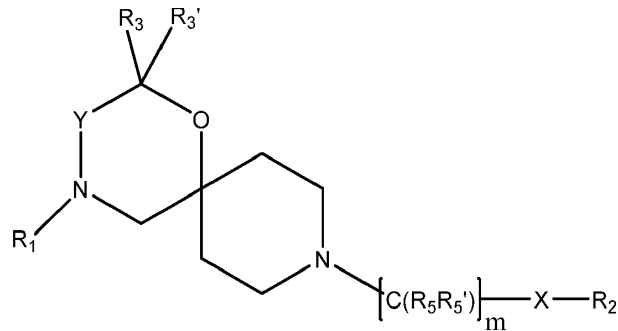
(I^{5'})

en la que R₁, R₂, y m son como se definen en la descripción.

15

En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto de Fórmula (I^{6'}) general

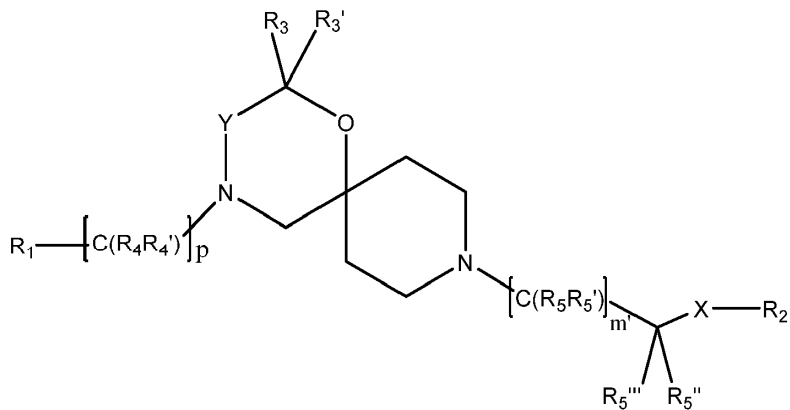
20



(I⁶)

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

5 Para fines de claridad, también se hace referencia a las siguientes declaraciones a continuación en las definiciones de sustituciones en alquilo, etc. o arilo, etc. que "en la que cuando diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_X, R_X', están presentes simultáneamente en la Fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes". Esta declaración se refleja en la siguiente Fórmula (I⁷) general que se derivan de la Fórmula (I) general y caen dentro de ella.



(I⁷)

en la que R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅', X, Y y p son como se definen en la descripción. Además, m' (siendo 0 o 1), R₅^{''} y R₅^{'''} se agregan. Como se dijo anteriormente, esta afirmación se refleja en que R₅^{''} y R₅^{'''} son o pueden ser diferentes de R₅ y R₅' o no y, en consecuencia, m' siendo 0 o 1 resulta naturalmente de m (en general, las fórmulas (I) a (I⁶) siendo 1 o 2).

Lo mismo sería aplicable *mutatis mutandis* para Fórmulas generales como la Fórmula (I) general, así como las demás Fórmulas (I¹) a (I⁶) generales anteriores, así como a todos los intermedios de síntesis.

Para fines de claridad, todos los grupos y definiciones descritos en la descripción y que se refieren a compuestos de Fórmula (I) general, también se aplican a compuestos de Fórmula (I¹), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), o (I⁶) generales y también (I⁷), así como a todos los intermedios de síntesis, cuando dichos grupos estén presentes en las citadas fórmulas generales de Markush, ya que los compuestos de Fórmula (I¹), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶) o (I⁷) generales están incluidos en la Fórmula (I) general.

En el contexto de esta invención, se entiende por alquilo los hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces. Abarca, por ejemplo, -CH₃ y -CH₂-CH₃. En estos radicales, alquilo C₁₋₂ representa alquilo C1 o C2-, alquilo C₁₋₃ representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C₁₋₄ representa alquilo C1, C2, C3 o C4-, alquilo C₁₋₅ representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C₁₋₆ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C₁₋₇ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C₁₋₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C₁₋₁₀ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo C₁₋₁₈ representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si se sustituye también CHF₂, FC₃ o

CH₂OH, etc. Preferentemente, 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.

5 Por alqueno se entienden hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar sustituidos una o varias veces o no sustituidos. Abarca grupos como, por ejemplo -CH=CH-CH₃. Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención, alqueno es alqueno C₂₋₁₀ o alqueno C₂₋₈ como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o es alqueno C₂₋₆ como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o es alqueno C₂₋₄, como etileno, propileno o butileno.

10 Por alquino se entienden hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden ser no sustituidos o sustituidos una o varias veces. Abarca grupos como, por ejemplo, -C=C-CH₃ (1-propinilo). Preferentemente, alquino en el contexto de esta invención es alquino C₂₋₁₀ o alquino C₂₋₈ como etino, propino, buteno, pentino, hexino, heptino u octino; o es alquino C₂₋₆ como etino, propino, buteno, pentino o hexino; o es alquino C₂₋₄ como etino, propino, buteno, pentino o hexino.

15 En relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O-alquilo - a menos que se defina de otro modo - el término sustituido en el contexto de esta invención se entiende como el reemplazo de al menos un radical hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), -NR_CR_C⁺, -SR_C, -S(O)R_C, -S(O)₂R_C, -OR_C, -C(O)OR_C, -CN, -C(O)NR_CR_C, haloalquilo, haloalcoxi o alquilo OC₁₋₆, siendo R_C representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃, (siendo R_C representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺; siendo R_C⁺ representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺; siendo R_C⁻ representado por R₁₁⁻, R₁₂⁻, R₁₃⁻, siendo R_C representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺) en la que R₁ a R₁₄^m y R_X, R_X y R_n son como se definen en la descripción, y en la que cuando diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_X, R_X y R_n están presentes simultáneamente en la Fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

25 Lo más preferentemente en relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino o O-alquilo que está sustituido con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -O_C, -CN, -NR_CR_C⁺, haloalquilo, haloalcoxi o alquilo OC₁₋₆, siendo R_C representado por R₁₁, R₁₂, R₁₃, (siendo R_C representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺; siendo R_C⁺ representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺; siendo R_C⁻ representado por R₁₁⁻, R₁₂⁻, R₁₃⁻, siendo R_C representado por R₁₁⁺, R₁₂⁺, R₁₃⁺) en la que R₁ a R₁₄^m y R_X, R_X y R_n son como se definen en la descripción, y en la que cuando diferentes radicales R₁ a R₁₄^m y R_X, R_X y R_n están presentes simultáneamente en la Fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

35 Es posible más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con los mismos o diferentes sustituyentes. Esto incluye, por ejemplo, 3 hidrógenos que se reemplazan en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃, o en diferentes lugares de la misma molécula, como en el caso de, por ejemplo, -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

40 En el contexto de esta invención, se entiende por haloalquilo un alquilo que está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado de F, Cl, Br, I). Abarca, por ejemplo, -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, -CCl₃, -CF₃ y -CH₂-CHCl₂. Preferentemente, haloalquilo se entiende en el contexto de esta invención como alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno- que representa alquilo C₁, C₂, C₃ o C₄ sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son por lo tanto preferentemente metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos preferidos incluyen -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, y -CF₃.

45 En el contexto de esta invención, se entiende por haloalcoxi un -O-alquilo que está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado de F, Cl, Br, I). Abarca, por ejemplo, -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCHCl₂, -OCHF₂, -OCCl₃, -OCF₃ y -OCH₂-CHCl₂. Preferentemente, haloalcoxi se entiende en el contexto de esta invención como alquilo OC₁₋₄ sustituido con halógeno- que representa alcoxi C₁-, C₂-, C₃- o C₄ sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son por lo tanto preferentemente O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCHCl₂, -OCHF₂, y -OCF₃.

50 En el contexto de esta invención, se entiende por cicloalquilo los hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos) (sin un heteroátomo en el anillo), que pueden estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces. Además, cicloalquilo C₃₋₄ representa cicloalquilo C₃ o C₄, cicloalquilo C₃₋₅ representa cicloalquilo C₃, C₄ o C₅, cicloalquilo C₃₋₆ representa cicloalquilo C₃-, C₄-, C₅- o C₆-, cicloalquilo C₃₋₇ representa cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ o C₇, cicloalquilo C₃₋₈ representa cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈-, cicloalquilo C₄₋₅ representa cicloalquilo C₄ o C₅, cicloalquilo C₄₋₆ representa cicloalquilo C₄, C₅ o C₆, cicloalquilo C₄₋₇ representa cicloalquilo C₄, C₅, C₆ o C₇, cicloalquilo C₅₋₆ representa cicloalquilo C₅ o C₆- y cicloalquilo C₅₋₇ representa cicloalquilo C₅, C₆ o C₇. Los ejemplos son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo. Preferentemente, en el contexto de esta invención, cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; o es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

65

Por arilo se entiende sistemas anulares mono o policíclicos de 5 a 18 miembros con al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos incluso en uno solo de los anillos. Son ejemplos los radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, arilo se entiende en el contexto de esta invención como fenilo, naftilo o antraceniilo, preferentemente es fenilo.

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

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

Los subgrupos dentro de los heterociclilos como se entiende en el presente documento incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- el heteroarilo (siendo equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico aromático de 5 a 18 miembros de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico aromático 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 que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente es seleccionado de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;
- el heterociclilo no aromático es un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo - con este (o estos) anillo entonces no siendo aromático - contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos - no siendo este uno o dos anillos aromáticos - contienen uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

Preferentemente, en el contexto de esta invención, heterociclilo se define como un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico mono o policíclico de 5 a 18 miembros de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

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

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

En relación con los heterociclilos (heteroarilos) aromáticos, los heterociclilos, los arilos y los cicloalquilos no aromáticos, cuando un sistema de anillos cae simultáneamente dentro de dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema de anillos se define primero como un heterociclilo (heteroarilo) aromático si al mismo tiempo al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema de anillos se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema de anillos se define como un arilo si contiene al menos un ciclo de arilo. Si no está presente el arilo, entonces el sistema de anillos se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

En el contexto de esta invención, se entiende que alquilarilo indica un grupo arilo (ver arriba) que está conectado a otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (ver arriba) que puede ser ramificado o lineal y no está sustituido o está sustituido

una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (ver arriba) que está conectado a otro átomo a través de grupos 1 a 4 (-CH₂-). Lo más preferentemente, alquilarilo es bencilo (es decir, fenilo CH₂).

5 En el contexto de esta invención, se entiende por alquilheterociclilo un grupo heterociclilo que está conectado a otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆(ver arriba) que puede ser ramificado o lineal y no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilheterociclilo significa un grupo heterociclilo (ver arriba) que está conectado a otro átomo a través de grupos 1 a 4 (-CH₂-). Lo más preferentemente, el alquilheterociclilo es piridina CH₂.

10 En el contexto de esta invención, se entiende por alquilocicloalquilo un grupo cicloalquilo que está conectado a otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆(ver arriba) que puede ser ramificado o lineal y no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilocicloalquilo indica un grupo cicloalquilo (ver arriba) que está conectado a otro átomo a través de grupos 1 a 4 (-CH₂-). Lo más preferentemente, alquilocicloalquilo es ciclopropilo CH₂-.

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

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

25 Preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo monocíclico no aromático. Más preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo monocíclico no aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros. Incluso más preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo monocíclico 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. Incluso más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros.

30 En relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se entiende que sustituido -a menos que se defina de otro modo- indica la sustitución del sistema de anillo del arilo o alquil- arilo, cicloalquilo o alquilocicloalquilo; heterociclilo o alquilheterociclilo con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_{c'}, -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_{c'}R_{c''}, -S(O)₂NR_cR_{c'}, -NR_cS(O)₂NR_cR_{c'}, haloalquilo, haloalcoxi, -SR_c, -S(O)R_c, -S(O)₂R_c o C(CH₃)OR_c; NR_cR_{c'}, siendo R_c, R_{c'}, R_{c''} y R_{c'''} 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 (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo S-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, un grupo alquilo C(O)-C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo alquilo C(O)-O-C₁₋₆ saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquilarilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquilocicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquilheterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R_c uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₄, (siendo R_{c'} uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₄); siendo R_{c''} uno de R_{11''}, R_{12''} o R_{14''}; siendo R_{c'''} uno de R_{11'''}, R_{12'''} o R_{14'''}; siendo R_{c''''} uno de R_{11''''}, R_{12''''} o R_{14''''}), en la que R₁ a R_{14''''} y R_X, R_{X'} and R_n son como se definen en la descripción, y donde cuando diferentes radicales R₁ a R_{14''''} and R_X, R_{X'} and R_n están presentes simultáneamente en la Fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

Lo más preferentemente en relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido es sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R_c, -OR_c, -CN, -NO₂, -NR_cR_{c'}, NR_cC(O)R_{c'}, -NR_cS(O)₂R_{c'}, =O, haloalquilo, haloalcoxi o C(CH₃)OR_c; siendo alquilo OC₁₋₄sustituido o no sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN o alquiloC₁₋₄sustituido o no 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_{c'} uno de R₁₁, R₁₂ o R₁₄; siendo R_{c''} uno de R_{11''}, R_{12''} o R_{14''}; siendo R_{c'''} uno de R_{11'''}, R_{12'''} o R_{14'''}; siendo R_{c''''} uno de R_{11''''}, R_{12''''} o R_{14''''}), donde R₁ a R_{14''''} y R_X, R_{X'} y R_n son como se definen en la descripción, y en donde cuando diferentes radicales R₁ a R_{14''''} y R_X, R_{X'} y R_n están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

60 Además de las sustituciones mencionadas anteriormente, en relación con cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquilheterociclilo), es decir, heterociclilo no aromático (incluyendo alquil-heterociclilo no aromático), también se entiende sustituido -a menos que se defina de otro modo- como significando sustitución del sistema de anillo del cicloalquilo o alquilocicloalquilo; heterociclilo no aromático o alquil-heterociclilo no aromático con



o =O.

5 En relación con cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquilheterociclilo), es decir, heterociclilo no aromático (incluyendo alquil-heterociclilo no aromático), también se entiende sustituido -a menos que se defina de otro modo- como sustitución del sistema de anillo del cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo no aromático o alquil-heterociclilo no aromático con

10



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

15 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, lo que significa que los respectivos anillos comparten uno (como una estructura espiro), dos o más átomos siendo un miembro o miembros de ambos anillos unidos.

20 El término "grupo saliente" indica un fragmento molecular que se separa con un par de electrones en la escisión del enlace heterolítico. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros como Cl-, Br- e I-, y ésteres de sulfonato, tales como tosilato (TsO-) o mesilato.

25 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma del principio activo utilizado de acuerdo con la invención en el que asume una forma iónica o está cargada y está acoplada con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también deben entenderse complejos del principio activo con otras moléculas y iones, en particular complejos a través de interacciones iónicas.

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

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

40 Las sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y en el contexto de esta invención se entienden sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención como el catión con al menos un anión que son fisiológicamente tolerables - especialmente si es utilizado en humanos y/o mamíferos-. Por esto se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido fisiológicamente tolerable, es decir sales del principio activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente tolerables - especialmente si se usan en humanos y/o mamíferos-. Ejemplos de sales fisiológicamente toleradas de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

55 Cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de fórmula I general definido anteriormente se entiende que también está cubierto por el alcance de la invención. Los procedimientos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. El término "solvato" de acuerdo con esta invención debe entenderse como cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en el que este compuesto se ha unido mediante unión no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar). Los ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

60 Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la fórmula 1 general definido 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*

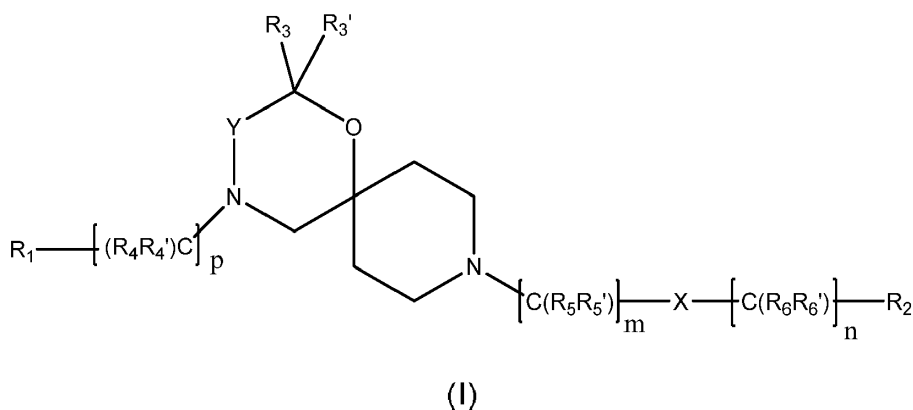
vivo a los compuestos de la invención. Dichos derivados se les ocurrirían fácilmente a los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los presentes compuestos: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de procedimientos bien conocidos para producir un profármaco de un compuesto de acción dado y se pueden encontrar, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen et al. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril 2002).

Cualquier compuesto que sea un N-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención como un compuesto de acuerdo con la fórmula I general definido 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 incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido con ^{15}N está dentro del alcance de esta invención. Esto también se aplicaría especialmente a las condiciones descritas anteriormente, de modo que cualquier mención de hidrógeno o cualquier "H" en una fórmula también cubriría el deuterio o el tritio.

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 tenga un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable que excluya aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y vehículos, y que no incluya material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza de la sustancia farmacológica son preferentemente superiores al 50 %, más preferentemente superiores al 70 %, lo más preferentemente superiores al 90 %. En una realización preferida está por encima del 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales. Esto se aplica también a sus solvatos o profármacos.

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



es un compuesto en el que

p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

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

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

donde R_x se selecciona de halógeno, 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 $-\text{OR}_6$;

R_x' se selecciona de 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_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

5 en el que dicho cicloalquilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11'}, NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR₁₁R_{11'}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR₁₁R_{11'} y C(CH₃)₂OR₁₁;

10 además, cicloalquilo en R₁, si se sustituye, también se puede sustituir por



15 o =O;

en el que el alquilo, alqueno o alquino en R₁, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₁R_{11'};

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

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

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

30 en el que dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12'}, NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂S(O)₂R₁₂, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR₁₂R_{12'}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR₁₂R_{12'} y C(CH₃)₂OR₁₂;

35 además, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por



40 o =O;

en el que el alquilo, alqueno o alquino en R₂, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₂R_{12'};

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

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

50 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C de conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

55 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en el que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

60 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en el que R₇ se

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

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

10 R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -OR₁₀, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀; en el que R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

15 el alquilo, alqueno o alquino, distintos de los definidos en R₁ o R₂, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -O₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₃R_{13''};

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

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

25 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distinto de los definidos en R₁ o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de 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 cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos a los definidos en R₁ o R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por



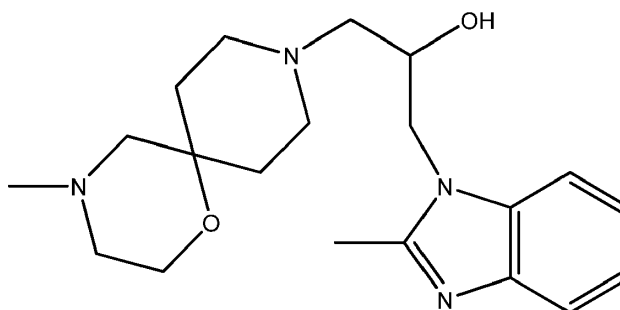
30 o =O;

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

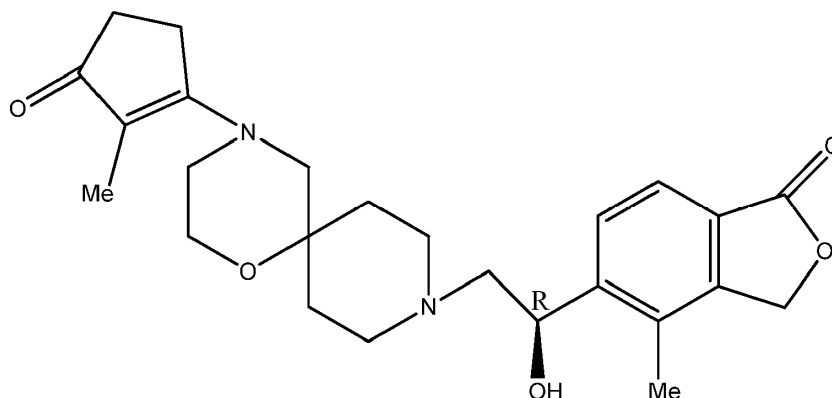
y en la que R_{14''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

40 aplicándose la siguiente condición:
cuando Y es -C(O)- y R₂ es arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, entonces -[CR₅R₅]_m-X-[CR₆R₆]_n- tampoco es -CH₂CH₂- ni -CH₂CH(OH)-, y R₃ no es hidrógeno;

45 quedando además excluidos los siguientes compuestos:



y



5 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.

10 En otra realización, el compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general es un compuesto en el que
m es 1, 2 o 3;

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

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

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

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

p es 0 o 1;

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

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

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

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

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

X es un enlace;

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

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

X es $-C(R_xR_x)-$;

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

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

X es $-O-$;

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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

X es $-C(O)-$;

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

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

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

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

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

Y es $-CH_2-$;

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

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

55 Y es $-C(O)-$;

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

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

65 R_1 se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquínilo C_{2-6} sustituido o no sustituido y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

R₁ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

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

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

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

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

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

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

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

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

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

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

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

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

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

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

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

R₃ y R_{3'}, tomados junto con el átomo de C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

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

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

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;

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

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

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido;

65

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

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

10 R_5 y R_5' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_7$ y $-C(O)OR_7$;

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

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

20 R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general 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 heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

R_5 y R_5' tomados junto con el átomo C de conexión forman un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo saturado sustituido o no sustituido, m es 1, X es un enlace, n es 0 y R_2 es hidrógeno;

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

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

55 R_6 y R_6' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-OR_{10}$, $-CHOR_{10}$ y $-C(O)OR_{10}$;

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

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

65 R_6 y R_6' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

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

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

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

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

R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

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

R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R_X se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y -OR₈;

65

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

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

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

R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₃;

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

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

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

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

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

p es 0 o 1;

35 m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

40 Y es -CH₂- o -C(O)-;

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

45 R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

en el que

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

el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o

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

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

en el que

65

- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo o neopentilo; y/o
- 5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 10 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- 15 el heterociclijo es un sistema de anillo heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de 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; más preferentemente es piridina; y/o
- 20
- 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; preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo; y/o
- 30
- R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;
- 35 en el que
- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; preferentemente es metilo; y/o
- 40 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 45 R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C de conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;
- en el que
- 50 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente, el cicloalquilo es ciclopropilo; y/o
- 55 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉;
- en el que
- 60 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; preferentemente es metilo; y/o
- el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 65 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇;
- en el que

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; 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 heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido;

10 en el que

15 el heterociclilo no aromático es un sistema de anillo heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico no aromático de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, oxopirrolidina; preferentemente, el heterociclilo no aromático es tetrahidropirano; 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; más preferentemente es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o

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

en el que

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

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

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

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

en el que

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

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

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

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

en el que

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

- 5 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 10 R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;
- 15 en el que
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 20 R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;
- 25 en el que
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 30 R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;
- 35 $R_{11''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;
- 40 en el que
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 45 R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;
- 50 $R_{12''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y -Boc;
- 55 en el que
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo; y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 60
 65

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

5 R₁₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;
R₁₃^m se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

10 en el que

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

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

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

20 R₁₄, R₁₄ⁱ y R₁₄^m se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

25 R₁₄^m se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

en el que

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

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

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

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

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

50 y/o

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

65

preferentemente de cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o

5 R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

en el que

10 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o

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

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

en el que

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

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

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

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

40

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R₁ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

45 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, isopentilo o neopentilo; y/o

50 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o

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

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

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

- el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo o neopentilo; y/o
- 5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 10 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo; y/o
- 15 el heterociclilo es un sistema de anillo heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de 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; preferentemente es piridina; y/o
- 20 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; preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- 30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R₃ y R_{3'} como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 35 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente es metilo; y/o
- 40 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 45 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;
- 50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- 55 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R₄ y R_{4'} como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 60 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente es metilo; y/o
- 65 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente

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

5 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R_5 y R_5' como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

15 el heterociclilo no aromático es un sistema de anillo heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillo heterocíclico no aromático de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, oxopirrolidina; preferentemente, el heterociclilo no aromático es tetrahidropirano; y/o

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

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

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, 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,

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

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

el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R₉ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

20 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R₁₀ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente 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 R₁₁, R_{11'} y R_{11''} como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

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

En otra realización preferida de la invención según 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,

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

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

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

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, 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 R₁₂, R_{12'} y R_{12''} como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

15 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

20 En otra realización preferida de la invención según 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 C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, en el que en R₁₄, R_{14'} y R_{14''} como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

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

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

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

- 5 nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de 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
- 10 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;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, en el que en R₁₄ como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 20 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
- el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 25 el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- 30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R_x como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 35 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
- el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 40 el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que en R_x como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 50 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
- el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 55 el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.
- 60 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto, en el que
- 65 n es 0, 1 o 2; preferentemente, n es 0;

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

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

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

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

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

p es 0 o 1 o 2;

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

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

p 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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

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

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

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

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

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

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

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

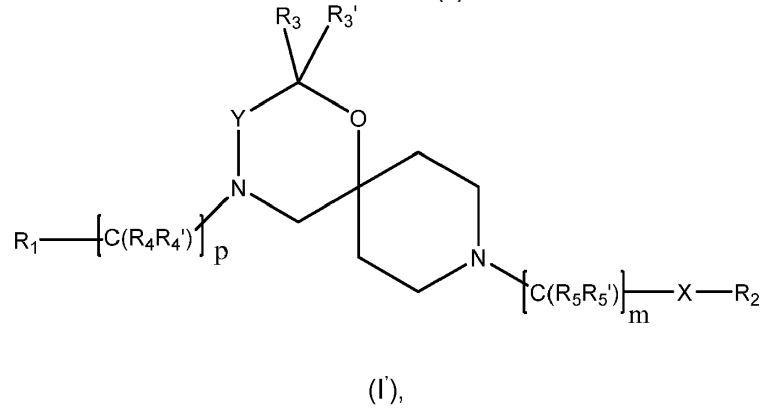
60 m es 1, 2 o 3; preferentemente m es 1 o 2; y/o

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

65 p es 0 o 1; preferentemente p es 0;

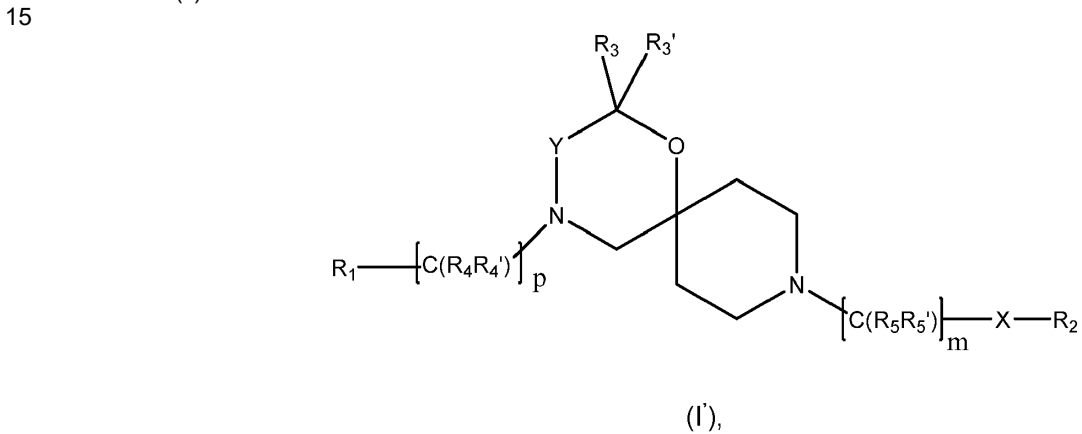
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos,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

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



10 en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, X, Y, m y p son como se describe anteriormente o como se describe a continuación.

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



en la que

20 p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

25 X es un enlace, -C(R_xR_{x'})-, -C(O)- o -O-;

donde R_x se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

30 R_{x'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

35 R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

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

5 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

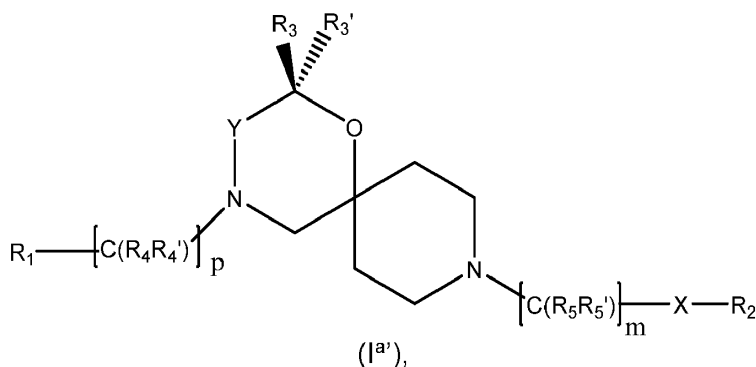
10 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

15 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

20 alternativamente, R₅ y R_{5'} tomados junto con el átomo de C conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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



en la que

35 p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

40 Y es -CH₂- o -C(O)-;

X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

45 donde R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

55

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

5 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

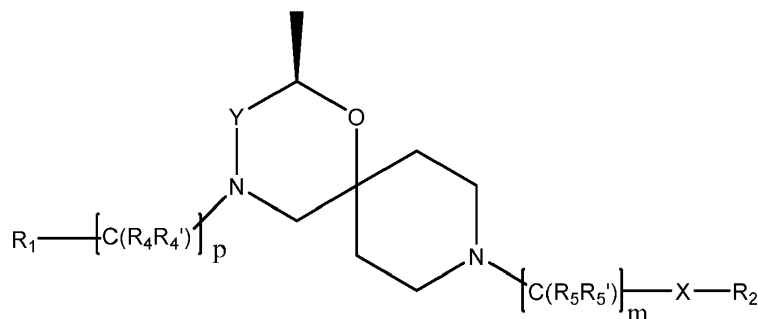
10 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

15 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

20 alternativamente, R₅ y R_{5'} tomados junto con el átomo de C conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

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



(I^{b'}),

35 donde

p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

40 Y es -CH₂- o -C(O)-;

X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

45 donde R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;

R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

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

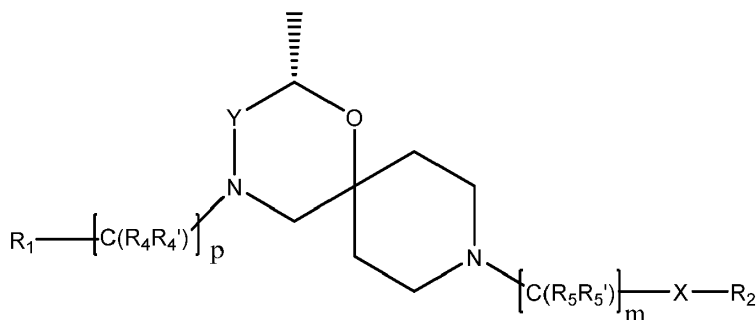
10 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

15 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

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



(I^{C'}),

30 donde

35 p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

40 X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

en la que R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈,

45 R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

50 R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

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

5 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

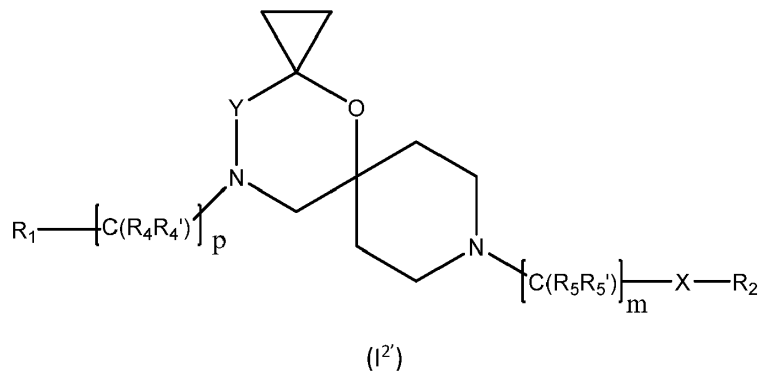
10 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

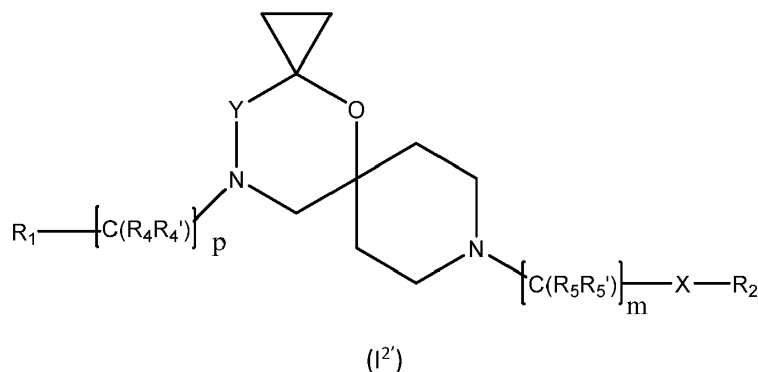
En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I²),

25



en la que R₁, R₂, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, X, Y, m y p son como se describe anteriormente o como se describe a continuación.

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



35 en la que

p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

40

Y es -CH₂- o -C(O)-;

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

en la que R_X se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido y $-OR_8$,

5 R_X se selecciona de 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;

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

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

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

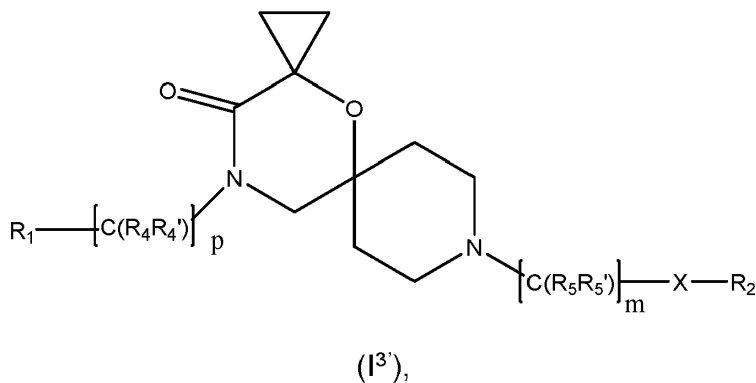
20 R_4 y R_4' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido, $-CHOR_9$ y $-C(O)OR_9$; en la que R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-9} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-9} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-9} sustituido o no sustituido;

25 R_5 y R_5' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_7$ y $-C(O)OR_7$; en la que R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

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

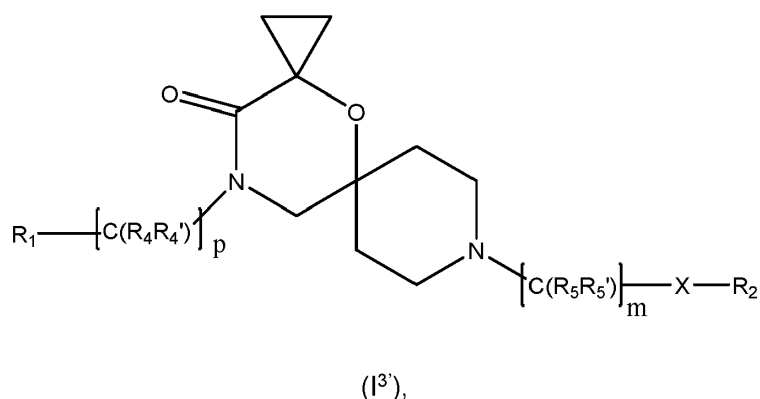
35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos,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

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



40 en la que R_1 , R_2 , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , X , Y , m y p son como se describe anteriormente o como se describe a continuación.

45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I³),



en la que

5 p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

10 en la que R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈,

R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

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

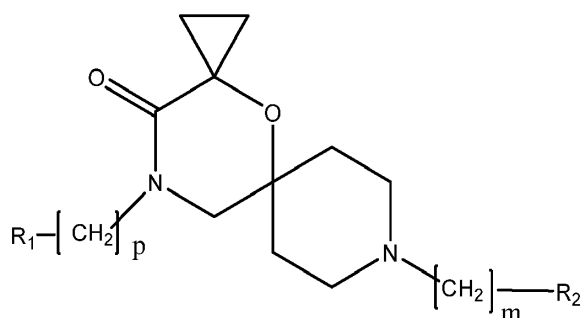
25 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

30 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

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



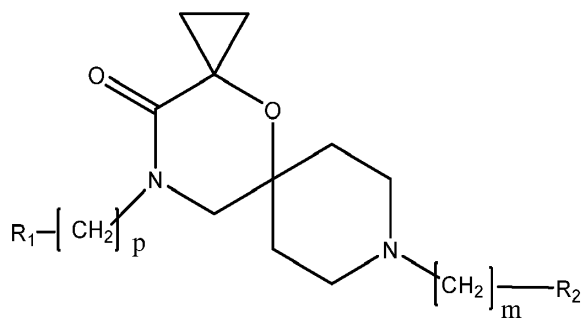
(I⁴),

5

en la que R₁, R₂, m y p son como se describe anteriormente o como se describe a continuación.

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

10



(I⁴),

en la que

15

p es 0 o 1;

m es 1, 2 o 3;

20

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

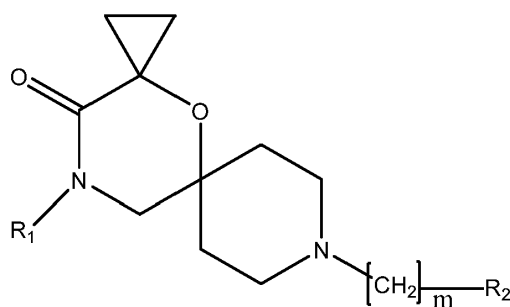
25

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

30

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

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



(I⁵),

en la que

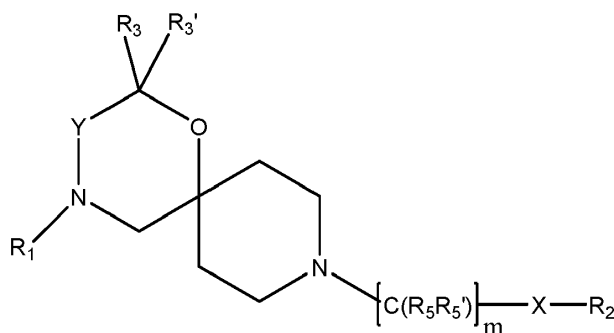
5 m es 1, 2 o 3;

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

10 R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

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

20 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la Fórmula (I) general, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I⁶)



(I⁶),

en la que

25 m es 1, 2 o 3;

Y es -CH₂- o -C(O)-;

30 X es un enlace, -C(R_XR_{X'})-, -C(O)- o -O-;

en la que R_X se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈,

35 R_{X'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

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

10 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

20 alternativamente, R₅ y R_{5'} tomados junto con el átomo de C conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

En una realización preferida R₁ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, isopentilo, neo-pentilo y ciclopropilo.

30 En una realización preferida R₁ es un grupo no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, isopentilo, neo-pentilo y ciclopropilo.

En una realización preferida R₁ es un ciclopropilo sustituido o no sustituido, preferentemente ciclopropilo no sustituido.

35 En una realización preferida R₂ es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, neopentilo, ciclopropilo, fenilo y piridina; más preferentemente hidrógeno o un grupo no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, neo-pentilo, ciclopropilo o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo y piridina.

40 En una realización preferida R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión pueden formar un ciclopropilo sustituido o no sustituido; preferentemente ciclopropilo no sustituido.

En una realización preferida R₃ es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R₃ es hidrógeno o metilo no sustituido.

45 En una realización preferida R_{3'} es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_{3'} es hidrógeno o metilo no sustituido.

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

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

55 En una realización preferida R₃ y R_{3'} son metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R₃ y R_{3'} ambos son metilo no sustituido.

En una realización preferida R₃ y R_{3'} ambos son hidrógeno.

60 En una realización preferida R₄ es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R₄ es hidrógeno o metilo no sustituido.

En una realización preferida R_{4'} es hidrógeno.

65 En una realización preferida R_{4'} es hidrógeno mientras que R₄ es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_{4'} es hidrógeno mientras que R₄ es metilo no sustituido.

En una realización preferida R₄ y R_{4'} ambos son hidrógeno.

En una realización preferida R_5 y R_5' ambos son hidrógeno.

5 En una realización preferida R_5 y R_5' tomados junto con el átomo de C conexión forman un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidropirano, preferentemente un grupo no sustituido seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o tetrahidropirano.

En una realización preferida R_6 y R_6' ambos son hidrógeno.

10 En una realización preferida, X es un enlace.

En una realización preferida, X es -O-.

En una realización preferida, Y es $-CH_2-$;

15 En una realización preferida, Y es $-C(O)-$;

En otra realización preferida, n es 0.

20 En otra realización preferida, n es 1.

En otra realización preferida, n es 2.

En otra realización preferida, m es 1 o 2;

25 En otra realización preferida, p es 0, 1 o 2.

En otra realización preferida, p es 0 o 1.

30 En otra realización preferida, p es 0.

En una realización particular el halógeno es flúor o cloro.

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

35

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
1		12-etil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
2		4-etil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
3		8-isopentil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
4		(R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
5		8-isopentil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
6		12-etil-8-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
7		(S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
8		12-etil-8-(2-isopropoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
9		8-isopentil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
10		12-isobutil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
11		12-etil-8-(2-fenoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
12		8-butil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
13		8-(2-etoxietil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
14		8-ciclopentil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15		4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
16		12-etil-8-(4-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
17		8-bencil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
18		8-bencil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
19		(R)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20		8-bencil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
21		8,12-dietil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
22		(S)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
23		12-etil-8-(3-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
24		8-(3,4-difluorobencil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25		12-etil-8-(piridin-3-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
26		8-bencil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
27		8-bencil-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
28		12-etil-8-(piridin-4-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
29		12-etil-8-(piridin-2-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30		12-etil-8-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
31		12-etil-8-(2-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
32		9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
33		8-ciclobutil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
34		8-ciclohexil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
35		12-etil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
36		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
37		9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
38		(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
39		(R)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
40		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano

(continuación)

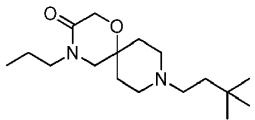
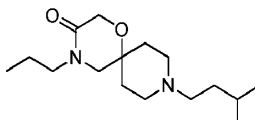
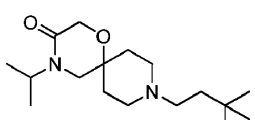
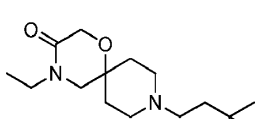
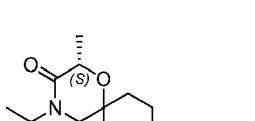
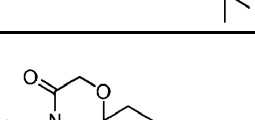
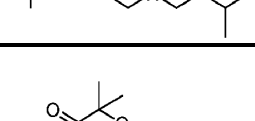
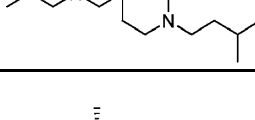
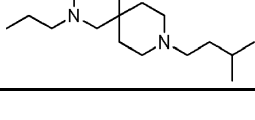
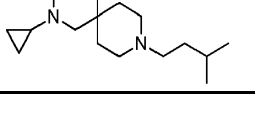
EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
41		12-etil-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
42		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
43		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano

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

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

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
44		(S)-9-isopentil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
45		9-isopentil-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
46		8-(2,5-difluorofenil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
47		12-isobutil-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
48		9-(3,3-dimetilbutil)-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
49		9-isopentil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
50		9-(3,3-dimetilbutil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
51		9-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
52		(S)-9-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
53		9-isopentil-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
54		9-isopentil-2,2-dimetil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
55		(S)-9-isopentil-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
56		4-ciclopil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
57		(S)-9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
58		(S)-4-ciclopropil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
59		4-ciclopropil-9-(2-isopropoxietil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
60		(S)-4-etil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
61		9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
62		(S)-4-ciclopropil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
63		(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
64		9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
65		(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
66		(S)-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
67		8-(4-fluorobencil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
68		4-etil-9-(4-fluorobencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
69		(S)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
70		(R)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
71		(S)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
72		(S)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
73		(R)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
74		(R)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
75		(R)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
76		9-(4-clorobencil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
77		4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
78		4-etil-9-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
79		(S)-4-etil-2-metil-9-neopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
80		(S)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
81		(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
82		(R)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
83		(S)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
84		(R)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
85		(S)-4-ciclopropil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
86		(S)-9-bencil-4-ciclopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
87		(S)-4-((4-ciclopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
88		(S)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
89		(S)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
90		(S)-9-bencil-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
91		(S)-2,4-dimetil-9-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
92		(S)-3-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)bencitrilo
93		(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzotrilo
94		(S)-5-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzotrilo
95		(S)-9-(2,4-difluorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
96		(S)-3-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)bencitrilo
97		(S)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
98		(R)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
99		(R)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
100		(R)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo
101		8-(2-(3-chloropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
102		2-(2-(12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo
103		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
104		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-neopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
105		12-(sec-butil)-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
106		4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
107		(S)-4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
108		(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

(continuación)

EJEMPLO	Estructura	NOMBRE QUÍMICO
109		4-(1-isopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
110		4-(2-ciclopropiletíl)-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
111		4-(ciclopropilmetil)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
112		4-Etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
113		4-isopropil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

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

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

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

15 en la que dicho cicloalquilo en R_1 si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, $-R_{11}$, $-OR_{11}$, $-NO_2$, $-NR_{11}R_{11'}$, $NR_{11}C(O)R_{11'}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$, $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

20 además, cicloalquilo en R_1 , si se sustituye, también se puede sustituir por



o =O;

25 en el que el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{11}R_{11'}$;

en la que R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

5 y en la que $R_{11''}$ se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y -Boc;

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

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

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

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

además, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si se sustituye, también se puede sustituir por



$o = O$;

30 en el que el alquilo, alqueniilo o alquinilo en R_2 , si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{12}R_{11''}$;

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

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

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

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

45 el alquilo, alqueniilo o alquinilo, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de $-O_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi y $-NR_{13}R_{13''}$;

50 en el que R_{13} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueniilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

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

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

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

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 de halógeno, $-R_{14}$, $-OR_{14}$, $-NO_2$, $-NR_{14}R_{14''}$, $NR_{14}C(O)R_{14'}$, -

NR₁₄S(O)₂R_{14'}, -S(O)₂NR₁₄R_{14'}, -NR₁₄C(O)NR_{14'}R_{14''}, -SR₁₄, -S(O)R₁₄, S(O)₂R₁₄, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₄, -C(O)NR₁₄R_{14'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₄S(O)₂NR_{14'}R_{14''} y C(CH₃)₂OR₁₄;

5 adicionalmente, en el que cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos a los definidos en R₁ o R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por



10 o =O;

en el que R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente de 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;

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

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₁ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

25 el cicloalquilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11''}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''} y C(CH₃)₂OR₁₁;

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

35 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₁ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo en R₁, si se sustituye, también se puede sustituir por



40 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 de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

45 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₁ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alqueno o alquino en R₁, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -O₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₁R_{11''}; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

55 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₂ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12''}, NR₁₂C(O)R_{12'}, -NR₁₂S(O)₂R_{12'}, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR_{12'}R_{12''}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR_{12'}R_{12''} y C(CH₃)₂OR₁₂; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente del mismo.

60

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₂ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por

5



o =O;

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

15 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de Fórmula (I) general y en relación con R₂ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo, alqueno o alquino en R₂, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -O₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₂R_{12'};

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

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

el alquilo, alqueno o alquino, distintos de los definidos en R₁ o R₂, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -O₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₃R_{13'};

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

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

40 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distinto de los definidos en R₁ o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de 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;

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

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

55 el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R₁ o R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por



o =O;

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

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

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

5 el halógeno es flúor, **cloro**, yodo o bromo, preferentemente flúor o cloro; más preferentemente flúor;

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

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

15 el haloalquilo es $-CF_3$;

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

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

25 el haloalcoxi es $-OCF_3$;

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

35 Como esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen 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 compuestos que tienen una unión expresada como K_i que es preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

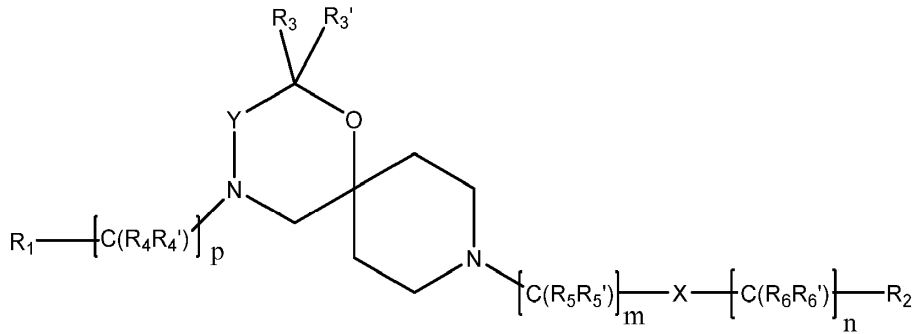
40 A continuación se utiliza la frase "compuesto de la invención". Debe entenderse por éste cualquier compuesto de acuerdo con la invención tal como se ha descrito anteriormente de acuerdo con la Fórmula (I), (I^a), (I^b), (I^c), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶) o (I⁷) general.

45 Los compuestos de la invención representados por la Fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los isómeros individuales, enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención.

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

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

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



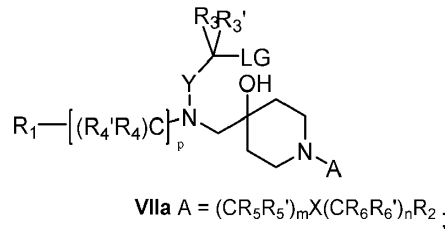
(I)

5 y en el que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, m, n, p, X e Y son como se definen en la descripción, siguiendo los esquemas 1 a 4.

En todos los procedimientos y usos descritos a continuación, los valores de R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, m, n, p, X e Y son como se definen en la descripción (a menos que se indique lo contrario), LG representa un grupo saliente, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la condición de que cuando Y = CO solo puede ser cloro o bromo, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato) y P' representa un grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo).

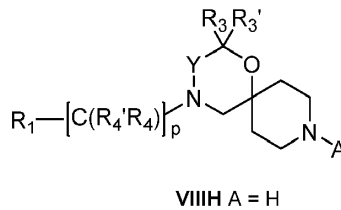
Una realización preferida de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general, dicho procedimiento comprende:

15 a) una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula Vila



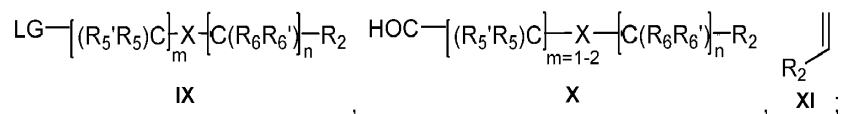
20 o

b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH



25

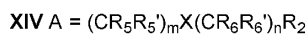
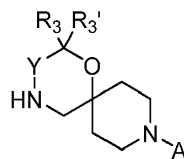
con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



30

o

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



con un compuesto de fórmula XV

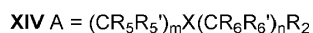
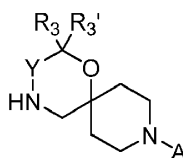
5



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

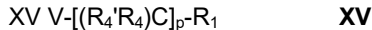
10

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



15

con un compuesto de fórmula XV

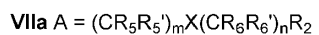
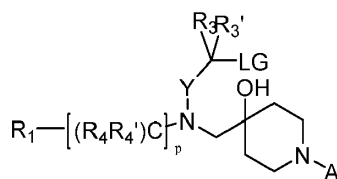


20

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

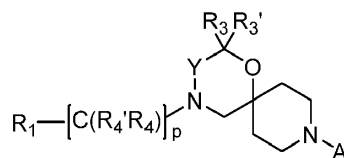
En otra realización de la invención se trata de un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general, dicho procedimiento comprende una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VIIa

25

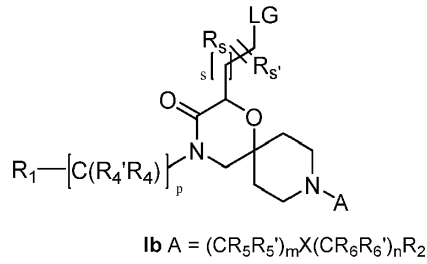


En otra realización de la invención se trata de un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH

30

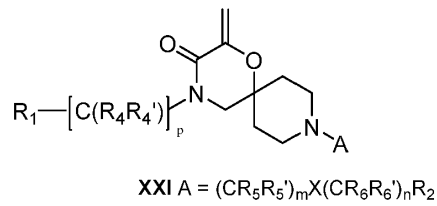


con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



o

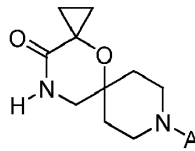
b) una reacción de ciclopropanación en un compuesto de fórmula XXI



5

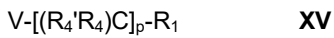
o

c) la alquilación de un compuesto de fórmula XXV



10

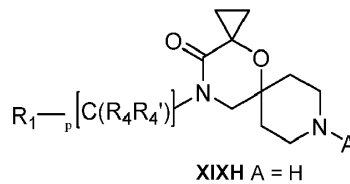
con un compuesto de fórmula XV



15

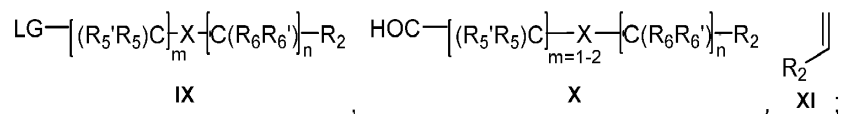
siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente; o

d) la reacción de un compuesto de fórmula XIXH

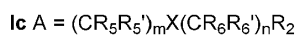
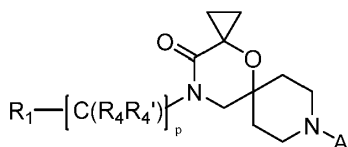


20

con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

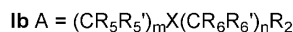
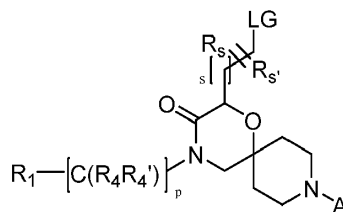


5 En otra realización preferida de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general en la que Y representa CO y R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Ic),

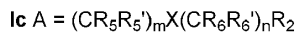
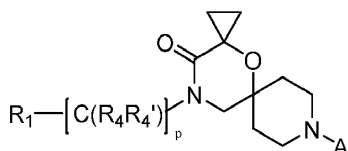


10 dicho procedimiento comprende

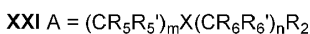
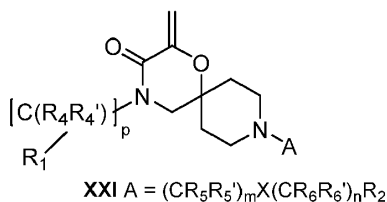
el tratamiento con una base fuerte de un compuesto de fórmula Ib en la que R_s=R_{s'}=H y s=1



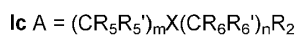
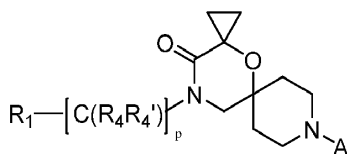
15 En otra realización preferida de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general en la que Y representa CO y R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Ic),



20 dicho procedimiento comprende una reacción de ciclopropanación sobre un compuesto de fórmula XXI

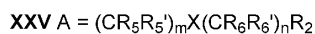
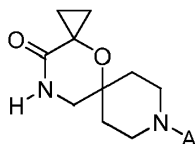


25 En otra realización preferida de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general en la que Y representa CO y R₃ y R_{3'} tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Ic),



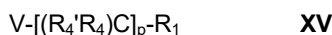
dicho procedimiento comprende la alquilación de un compuesto de fórmula XXV

5



con un compuesto de fórmula XV

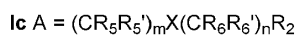
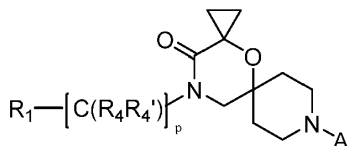
10



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

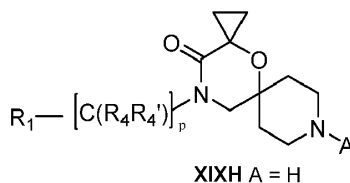
15

En otra realización preferida de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) general en la que Y representa CO y R₃ y R₃' tomados junto con el átomo C de conexión forman un ciclopropilo (compuestos de fórmula Ic),



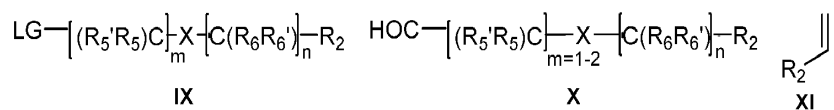
20

dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula XIXH



25

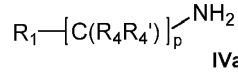
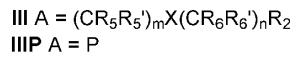
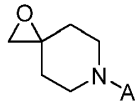
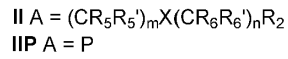
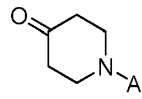
con un compuesto de fórmula IX, X o XI,



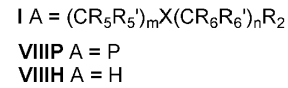
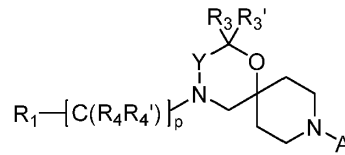
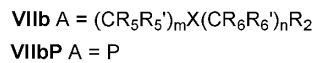
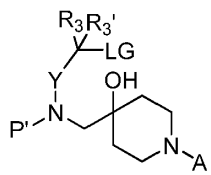
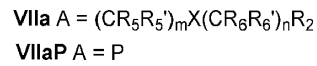
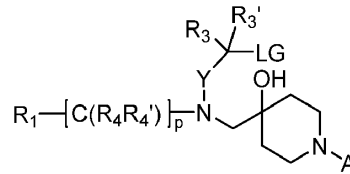
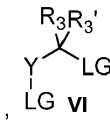
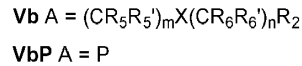
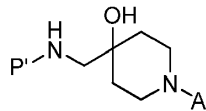
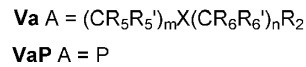
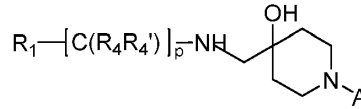
30

En otra realización particular un compuesto de Fórmula II, IIP, III, IIIP, IVa, IVb, Vb, VbP, Va, VaP, VI, VIIa, VIIb, VIIb, VIIbP, VIIIIP, VIIIH, IX, X, XI, XII, XIIP, XIII, XIIIP, XIV, XIVP, XIVH, XV, XVI, XVIP, XVIIH, Ia, XVIIP, XVIIH, Ib, XVIIIP, Ic, XIXP, XIXH, Id, XXP, XXH, XXI, XXIP, XXIIP, XXII, XXIIP, XXIII, XXIII, XXIIIP, XXIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, XXV,

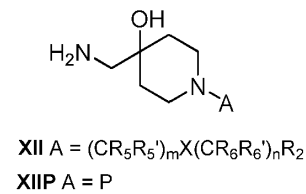
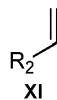
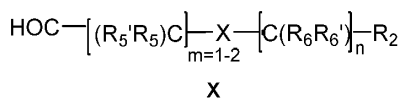
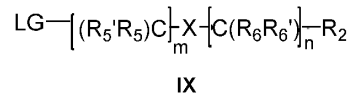
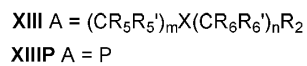
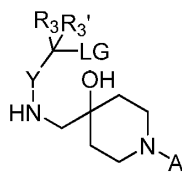
XXVP, XXVH, Ie, XXVIP, XXVIH, XXVIIa, XXVIIb, XXVIIc, If, XXVIIIIP, XXVIIIH, Ig, XXIXP, XXIXH, Ih, XXXP, XXXH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIH, XXXIV, XXXIVP o XXXIVH,



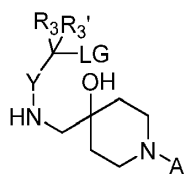
5



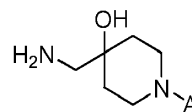
10



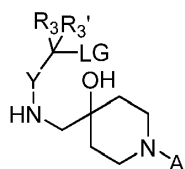
15



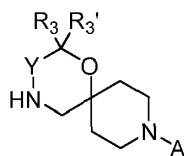
XIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIIIP A = P



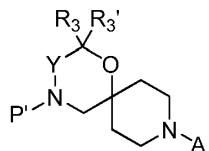
XII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIIP A = P



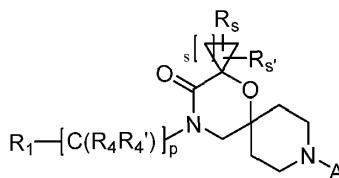
XIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIIIP A = P



XIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂ V—[(R₄'R₄')_p—C]_p—R₁
XIVP A = P
XIVH A = H **XV**

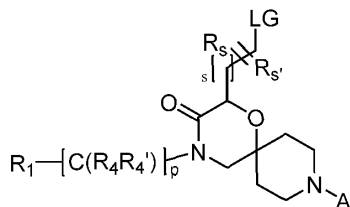


XVI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIP A = P
XVIH A = H

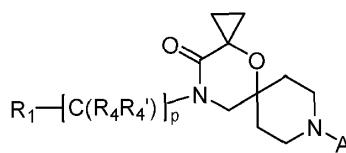


Ia A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P
XVIH A = H

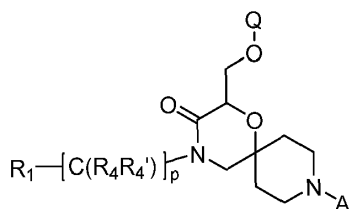
5



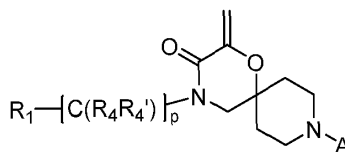
Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XVIIP A = P



XIXH A = H
Ic A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XIXP A = P
XIXH A = H

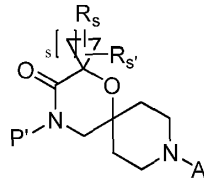


Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXP A = P
XXH A = H

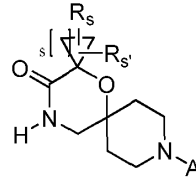


XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
XXIP A = P
XXIH A = H

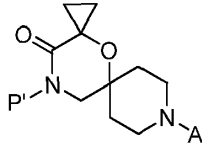
10



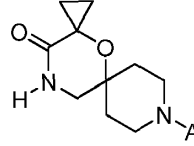
XXII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIIP A = P
XXIIH A = H



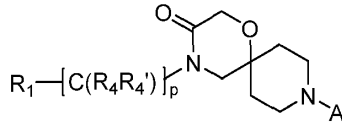
XXIII A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIIIP A = P
XXIIIH A = H



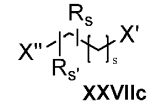
XXIV A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIVP A = P
XXIVH A = H



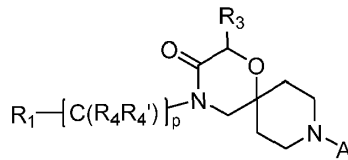
XXV A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXVP A = P
XXVH A = H



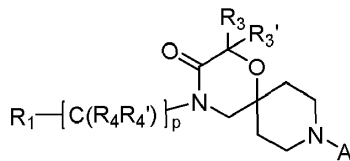
XXVI A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXVIIP A = P
XXVIH A = H



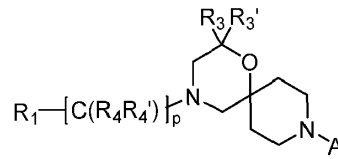
5



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

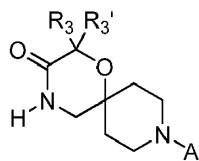


XXIX A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXIXP A = P
XXIXH A = H

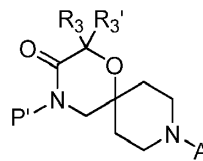


XXX A = (CR₅R₅')_mX(CR₆R₆')_nR₂
XXXP A = P
XXXH A = H

10



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



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



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

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

or

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

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

Una forma farmacéuticamente aceptable preferida 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 fracciones iónicas y disolventes adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas esas formas.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula I general o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable. Por tanto, la presente invención proporciona 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 la administración a un paciente.

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

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran 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 tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; agentes de carga, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de mezcla, relleno o formación de tabletas. Pueden usarse operaciones de mezcla repetidas para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de agentes de carga. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse, por ejemplo, por granulación húmeda o seca y opcionalmente recubrirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Se pueden utilizar excipientes adecuados, como agentes de carga, agentes tamponantes 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 realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Generalmente, una cantidad efectiva administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se está tratando y el peso de la persona que lo padece. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán 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.

Los compuestos y composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en momentos diferentes.

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

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención de acuerdo como se describe anteriormente de acuerdo con la fórmula I general, o una sal o isómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como medicamento para el tratamiento del abuso o adicción a las drogas.

15 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del abuso o adicción a las drogas.

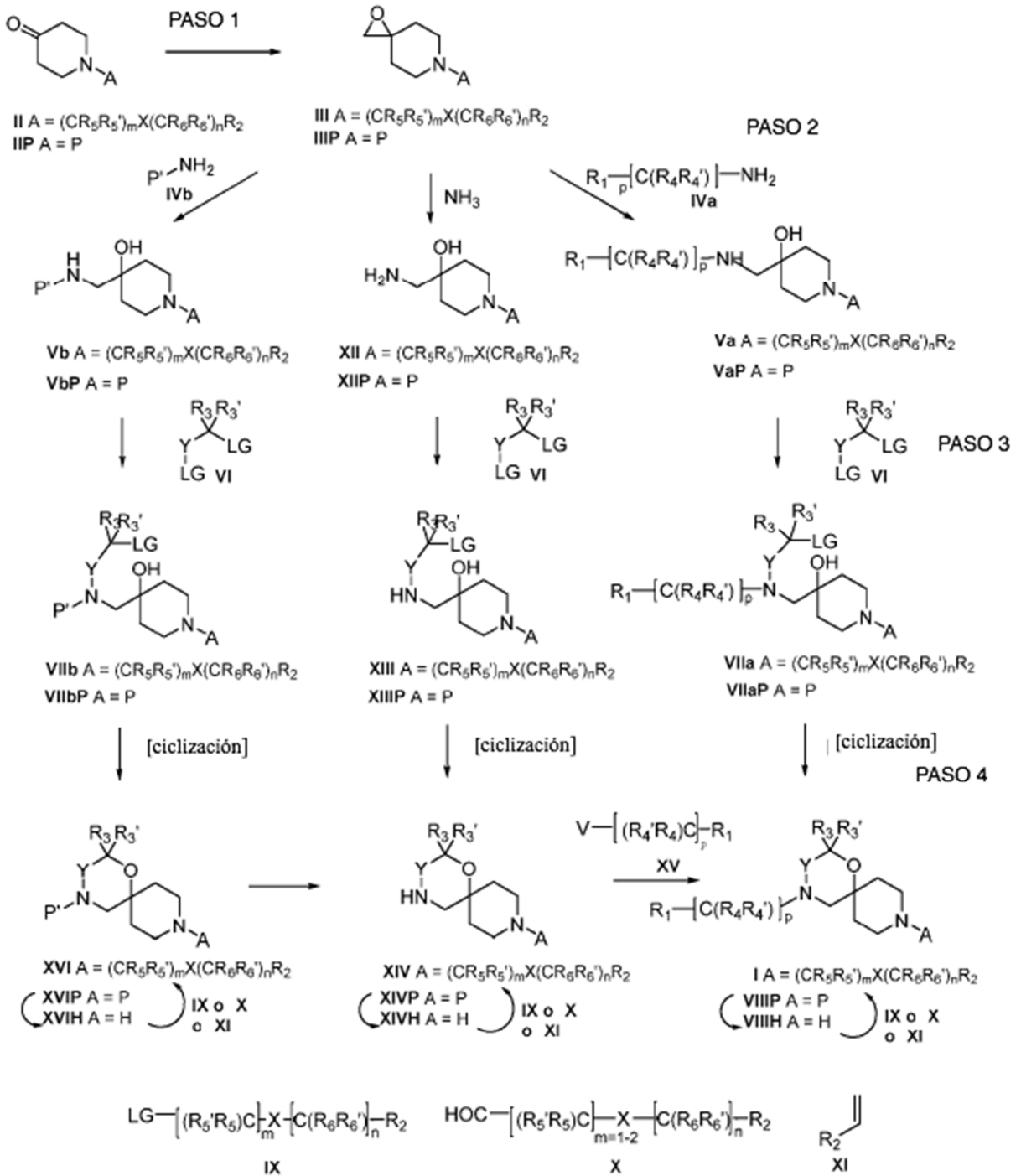
Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir el abuso o la adicción a las drogas, cuyo procedimiento comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.

20 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.

Parte Experimental General (Procedimientos y Equipos de síntesis y análisis)

ESQUEMA 1:

Se describe un proceso de 4 pasos para la preparación de compuestos de fórmula general (I) a partir de una cetona de fórmula II, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, X, Y, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, con la condición de que cuando Y= CO solo puede ser cloro o bromo, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo o bencilo).

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

Paso 1: Un compuesto de fórmula III se prepara tratando un compuesto de fórmula II con un reactivo de transferencia de metilo adecuado como yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado como dimetilsulfóxido o 1,2-dimetoxietano o mezclas, y en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o potasio *tert*-butóxido, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre 0 °C y 60 °C.

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

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

a) Cuando Y representa CO, VI es un agente acilante. La reacción de acilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como diclorometano o mezclas de acetato de etilo y agua; en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina o una base inorgánica como K₂CO₃; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente.

b) Cuando Y representa CH₂, VI es un agente alquilante. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado, como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o dimetilformamida; en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃ o NaH, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El grupo OH presente puede necesitar protección antes de la reacción de alquilación.

Paso 4: La ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VIIa da un compuesto de fórmula I. La reacción de ciclación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano; en presencia de una base fuerte como el potasio *tert*-butóxido o hidruro de sodio; y a una temperatura adecuada, comprendida entre -78 °C y la temperatura de reflujo, preferentemente refrigeración.

Alternativamente, el grupo -(CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂ 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 VIIP, en la que P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (*tert*-butoxicarbonilo). Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección se puede realizar añadiendo una solución de un ácido fuerte tal como HCl, en un disolvente adecuado como éter dietílico, 1,4-dioxano o metanol, o con ácido trifluoroacético en diclorometano. Un compuesto de fórmula VIIP se prepara a partir de un compuesto de fórmula IIP siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de compuestos de fórmula I.

La reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula VIIIH (o una sal adecuada como trifluoroacetato o clorhidrato) y un compuesto de fórmula IX se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo; en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente K₂CO₃; a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente calentando, o alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, se puede utilizar un agente activador como NaI.

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

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

En otro enfoque alternativo, el sustituyente -(CR₄R_{4'})_pR₁ puede incorporarse más tarde en la secuencia mediante la

reacción de un compuesto de fórmula XIV con un compuesto de fórmula XV. Dependiendo del significado de Y, V puede ser de diferente naturaleza y se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

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

10 Alternativamente, el compuesto XV puede ser un aldehído en el que V representa un grupo C(O)-H. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH y un compuesto de fórmula X.

15 b) Cuando Y es C(O), el compuesto XV es un agente alquilante y V representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. Esta reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente aprótico, preferentemente dimetilformamida, en presencia de una base inorgánica tal como NaH, a una temperatura adecuada, preferentemente entre temperatura ambiente y 60 °C.

20 Un compuesto de fórmula XIV se sintetiza siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de compuestos de fórmula I, pero efectuando el paso 2 usando amoníaco en lugar de una amina IVa. Alternativamente, cuando Y es C(O), se puede preparar un compuesto de fórmula XIV mediante la reacción de un compuesto de fórmula XIVH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XIVP, en el que P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se describe anteriormente.

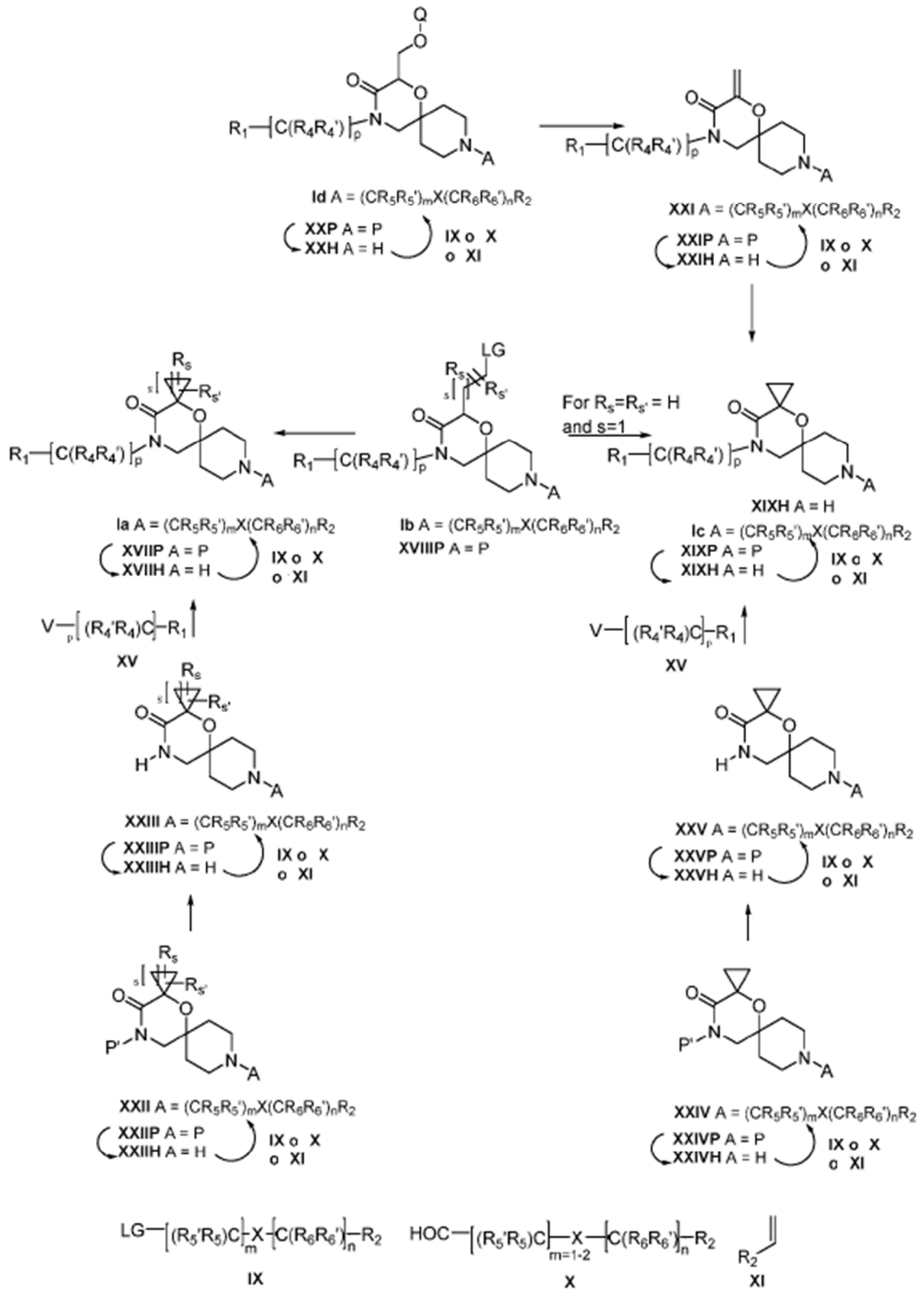
25 Además, se puede preparar un compuesto de fórmula XIV a partir de un compuesto de fórmula XVI, en la que P' representa un grupo protector ortogonal. Cuando Y es C(O), P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo y la reacción de desprotección se lleva a cabo con nitrato amónico de cerio en un disolvente adecuado tal como mezclas de acetonitrilo-agua o calentando en ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Cuando Y es -CH₂-, P' es preferentemente un grupo 4-metoxibencilo o bencilo, y la reacción de desprotección se lleva a cabo preferentemente por hidrogenación en atmósfera de hidrógeno y catálisis metálica, preferentemente mediante el uso de paladio sobre carbón como catalizador en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico.

35 Un compuesto de fórmula XVI se sintetiza a partir de un compuesto de fórmula III siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de compuestos de fórmula I. Alternativamente, un compuesto de fórmula XVI puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula XVIIH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XVIIIP, en la que P representa un grupo protector adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se ha descrito anteriormente.

40 Los compuestos de fórmula II, IIP, IVa, IVb, VI, IX, X, XI y XV general en los que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, X, Y, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos convencionales descritos en la bibliografía.

ESQUEMA 2

45 La preparación de compuestos de Fórmula (I) general en la que Y representa CO y R₃ y R_{3'} se toman junto con el átomo C conector para formar un cicloalquilo (compuestos de fórmula Ia) se describe en el siguiente esquema:



Esquema 2

5 en el que $R_1, R_2, R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', X, Y, m, n$ y p 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 tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, V representa otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc), P' representa un grupo protector ortogonal (preferentemente 4-metoxibencilo), y Q representa metilo o bencilo.

10 Un compuesto de fórmula la se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula lb por tratamiento con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o potasio *tert*-butóxido, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente enfriando. Y análogamente, un compuesto de fórmula lc (en la que $R_s=R_{s'}=H$ y $s=1$) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula lb bajo las mismas condiciones de reacción.

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

20 Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula ld en la que Q representa metilo o bencilo. La reacción de eliminación se lleva a cabo en presencia de una base, tal como potasio *tert*-butóxido, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

25 En otro enfoque alternativo, el sustituyente $-(CR_4R_4')_{ps}R_1$ se puede incorporar más tarde en la síntesis. Así, los compuestos de fórmula la y lc se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula XXIII y XXV, respectivamente, siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula I a partir de compuestos de fórmula XIV. Los compuestos de fórmula XXIII y XXV pueden prepararse a partir de precursores protegidos adecuados XXII y XXIV, respectivamente, siguiendo las condiciones descritas en el Esquema 1.

30 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 la e lc 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 I.

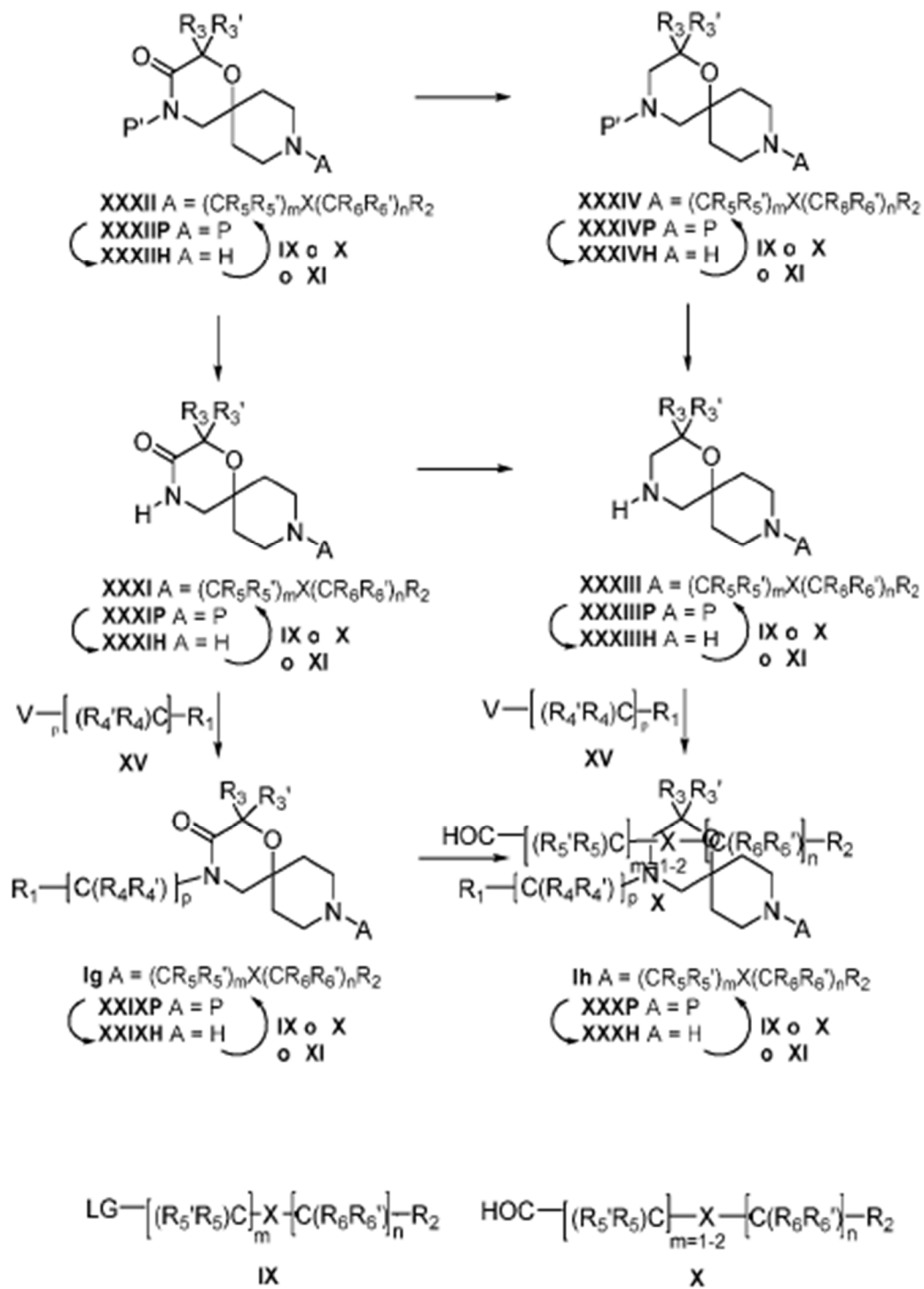
40 Los compuestos de fórmula general lb e ld pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el Esquema 1 a partir de un compuesto de fórmula Va utilizando materiales de partida adecuados. Los compuestos de fórmula XXII y XXIV general se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 para la preparación de compuestos de fórmula la y lc utilizando los correspondientes materiales de partida protegidos.

ESQUEMA 3 y ESQUEMA 4

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

Los compuestos de fórmula la, lf e lg se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula le como se muestra en el Esquema 3:

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



Esquema 4

en la que R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, X, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, V representa un aldehído u otro grupo saliente (tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato), P representa un grupo protector

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

5 La reacción de reducción de un compuesto de fórmula Ig para producir un compuesto de fórmula Ih se puede realizar utilizando un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dietil éter, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente calentando.

10 La reacción de reducción también se puede realizar en un precursor adecuado (compuestos de fórmula XXXI o XXXII) o un derivado protegido (compuestos de fórmula XXIXP, XXXIP o XXXIIP, en la que A=P). Cuando P representa Boc, el borano es el agente reductor preferido.

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

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

25 Por consiguiente, los compuestos de fórmula general Ih pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula XXXIII o XXXIV siguiendo un procedimiento análogo.

30 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 Ig e Ih 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 YO.

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

35 Además, un compuesto de fórmula I que muestra quiralidad también se puede obtener por resolución de un compuesto racémico de fórmula I por HPLC preparativa quiral o por cristalización de una sal diastereoisómera o cocrystal. Alternativamente, el paso de resolución se puede llevar a cabo en una etapa anterior, utilizando cualquier intermedio adecuado.

40 **Ejemplos**

Intermedios y Ejemplos

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

45 ACN: acetonitrilo
AcOH: ácido acético
Boc: *tert*-butoxicarbonilo
Conc: concentrado
50 DCM: diclorometano
DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina
DMF: dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
EtOH: etanol
55 EJ: ejemplo
h: hora/s
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
INT: intermedio
LDA: diisopropilamida de litio
60 MeOH: metanol
MS: espectrometría de masas
Min.: minutos
Cuant: cuantitativo
Ret.: retención
65 t.a.: temperatura ambiente
Sat: saturado

s.m.: material de partida
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: tetrahidrofurano
 peso: peso

5

Se utilizaron los siguientes procedimientos para determinar los espectros de HPLC-MS:

Procedimiento A

10

Columna: Géminis-NX 30 x 4,6 mm, 3µm
 Temperatura: 40 °C
 Flujo: 2,0 ml/min
 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5min---(0:100)---1min-(0:100)
 Muestra disuelta aprox. 1mg/ml en NH₄HCO₃ pH 8/ ACN

15

Procedimiento B

20

Columna: Xpunte C₁₈ XP 30 x 4,6 mm, 2,5 µm
 Temperatura: 40 °C
 Flujo: 2,0 ml/min
 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5min---(0:100)---1min-(0:100)
 Muestra disuelta aprox. 1mg/ml en NH₄HCO₃ pH 8/ ACN

25

Procedimiento C

30

Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6 µm
 Temperatura: 40 °C
 Flujo: 2,0 ml/min
 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5min---(0:100)---1min-(0:100)
 Muestra disuelta aprox. 1mg/ml en NH₄HCO₃ pH 8/ ACN

35

Procedimiento D

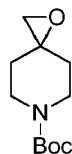
40

Columna: Kinetex EVO 50 x 4,6 mm 2,6 µm
 Temperatura: 40 °C
 Flujo: 1,5 ml/min
 Gradiente: NH₄HCO₃ pH 8 : ACN (95:5)---0,5 min---(95:5)---6,5min---(0:100)---2min-(0:100)
 Muestra disuelta aprox. 1mg/ml en NH₄HCO₃ pH 8/ ACN

45

Síntesis de Intermedios

Intermedio 1A: *tert*-butil 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato

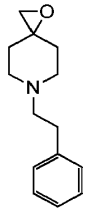


50

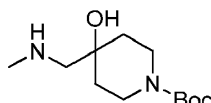
Se añadió gota a gota a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (24,3 g, 110 mmol) y NaH (4,4 g, 60 % en peso en aceite mineral, 110 mmol) en DMSO (140 ml), una solución de *tert*-butil4-oxopiperidina-1-carboxilato (20,0 g, 100 mmol) en DMSO (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, luego se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., se añadió lentamente hielo y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (17,6 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

55

Este procedimiento se utilizó para la preparación del intermedio 1B utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
1B		6-fenetil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano	1-fenetilpiperiina-4-ona

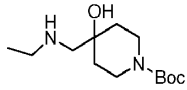
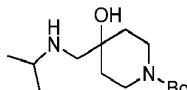
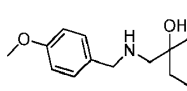
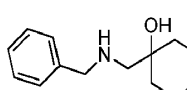
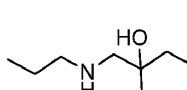
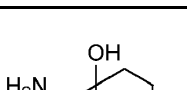
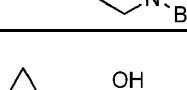
Intermedio 2A: *tert*-butil 4-hidroxi-4-((metilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de butilo



5

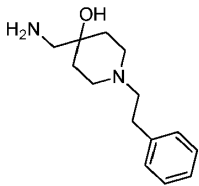
Se añadió a una solución del intermedio 1A (0,50 g, 2,34 mmol) en una mezcla de EtOH-agua 5,5:1 (14 ml), metilamina (4,1 ml, solución al 40 % en agua, 47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. toda la noche en un tubo sellado. El disolvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (0,534 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco.

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

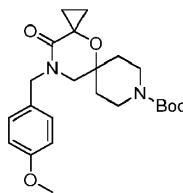
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
2B		<i>tert</i> -butil 4-((etilamino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	1A
2C		<i>tert</i> -butil 4-hidroxi-4-((isopropilamino)metil)piperidina-1-carboxilato	1A
2D		<i>tert</i> -butil 4-hidroxi-4-(((4-metoxibencil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato	1A
2E		<i>tert</i> -butil 4-((bencilamino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	1A
2F		<i>tert</i> -butil 4-hidroxi-4-((propilamino)metil)piperidina-1-carboxilato	1A
2G		<i>tert</i> -butil 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	1A
2H		<i>tert</i> -butil 4-((ciclopropilamino) metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	1A

15

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
2I		4-(aminometil)-1-fenetilpiperidin-4-ol	1B

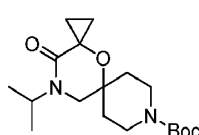
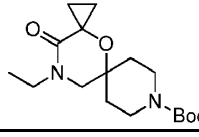
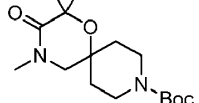
5 Intermedio 3A: *tert*-butil 12-(4-metoxibencil)-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro [2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato



10 Paso 1. *tert*-Butil 4-((2-bromo-4-cloro-*N*-(4-metoxibencil)butanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato: Se añadió gota a gota a una solución del intermedio 2D (9,94 g, 28,4 mmol) y trietilamina (9,5 ml, 68,1 mmol) en DCM (500 ml), una solución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparada como se describe en el documento US6114541A1(2000) Ej. 1) (9,35 g, 20,2 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C. Se añadió la solución sat. acuosa de DCM y NaHCO₃ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad, para dar el compuesto del título (17,6 g, producto crudo).

15 Paso 2. Título compuesto: Se enfrió una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 (14,8 g, 27,7 mmol) en THF (185 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. Después de la adición de solución de potasio de *tert*-butóxido (111 ml, 1 M en THF, 111 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Luego se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (5,51 g, 48 % de rendimiento para los 2 pasos).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 3B-3E utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
3B		<i>tert</i> -butil 12-isopropil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	2C
3C		<i>tert</i> -butil 12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	2B
3D		<i>tert</i> -butil 12-metil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	2A

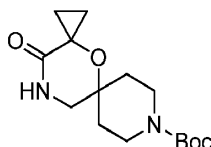
25

30

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
3E		<i>tert</i> -butil 12-bencil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	2E

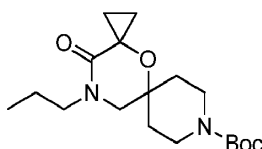
5 Intermedio 4: *tert*-butil 13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato



10 Paso 1. trifluoroacetato de 4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: Se agitó una solución del intermedio 3A (1,78 g, 4,26 mmol) en TFA (20 ml) se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió agua al residuo. La fase acuosa ácida se lavó con éter etílico, que se descartó. La capa acuosa se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (1,17 g).

15 Paso 2. Título compuesto: Se agitó una mezcla del producto crudo obtenido en el paso 1, *di-tert-butil* dicarbonato (1,40 g, 6,40 mmol), 1,4-dioxano (40 ml) y solución acuosa de NaOH 1 M (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (0,872 g, 69 % de rendimiento para los 2 pasos).

20 Intermedio 5A: *tert*-butil 13-oxo-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3] tridecano-8-carboxilato



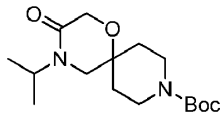
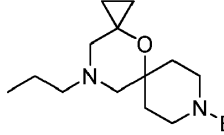
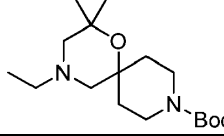
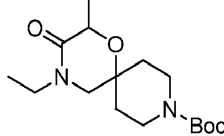
25 A una solución del intermedio 4 (0,200 g, 0,641 mmol) en DMF seca (6,7 ml), se añadió NaH (54 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 1,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se añadió 1-bromopropano (0,092 ml, 1,012 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa sat. de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un producto crudo que se usó como tal (229 mg, rendimiento cuantitativo).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 5B-5F utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
5B		<i>tert</i> -butil 12-isobutil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3] tridecano-8-carboxilato	4

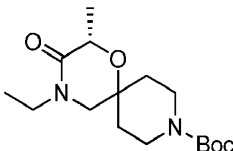
35

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
5C		<i>tert</i> -butil 4-isopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	<i>tert</i> -butil 3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato
5D		<i>tert</i> -butil 12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	8
5E		<i>tert</i> -butil 12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	8
5F		<i>tert</i> -butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6N

Intermedio 6A: (*S*)-*tert*-butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato

5



10

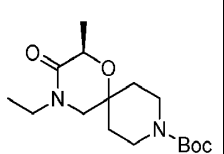
Paso 1. (*R*)-*tert*-butil 4-((2-cloro-*N*-metilpropanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato: A una solución del intermedio 2B (0,700 g, 2,71 mmol) en acetato de etilo (7 ml), se añadió una solución de K₂CO₃ (1,05 g, 7,59 mmol) en agua (7,7 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de (*R*)-2-cloropropanoilo (0,461 g, 3,63 mmol) en acetato de etilo (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 30 min 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 solución acuosa de HCl 0,5 M y luego con solución saturada de NaHCO₃, secada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (0,775 g, 82 % de rendimiento).

15

Paso 2. Título compuesto: Se enfrió una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 (0,775 g, 2,22 mmol) en THF (15,5 ml) a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Después de la adición de solución de *tert*-butóxido de potasio (2,4 ml, 1 M en THF, 2,4 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,683 g, 98 % de rendimiento).

20

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 6B-6P utilizando materiales de partida adecuados:

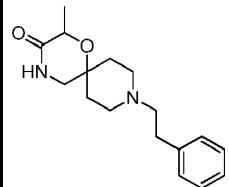
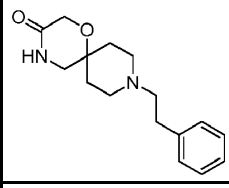
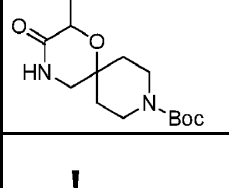
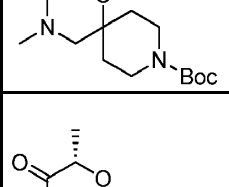
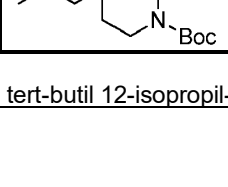
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
6B		(<i>R</i>)- <i>tert</i> -butil 4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2B

25

(continuación)

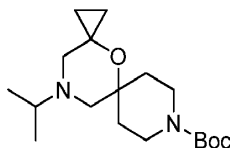
INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
6C		<i>tert</i> -butil 4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2B
6D		(R)- <i>tert</i> -butil 4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2C
6E		(S)- <i>tert</i> -butil 4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2C
6F		<i>tert</i> -butil 3-oxo-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2F
6G		<i>tert</i> -butil 2-metil-3-oxo-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2F
6H		(S)- <i>tert</i> -butil 2-metil-3-oxo-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2F
6I		<i>tert</i> -butil 4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2H
6J		(S)- <i>tert</i> -butil 4-ciclopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2H
6K		<i>tert</i> -butil 4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2C

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
6L		2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2I
6M		9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2I
6N		tert-butyl 2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2G
6O		(R)-tert-butyl 2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2A
6P		(S)-tert-butyl 2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	2A

Intermedio 7A: tert-butyl 12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato

5



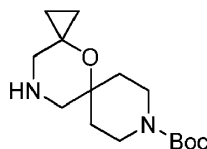
10 A una solución del intermedio 3B (1,00 g, 2,95 mmol) en THF (5 ml), se añadió gota a gota solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (11,8 ml, 1 M en THF, 11,8 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h, luego se enfrió a t.a. Se añadió cuidadosamente solución acuosa de NaOH 1 M (5 ml), enfriando la mezcla con un baño de agua helada, y luego se calentó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un producto crudo

15

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 7B-7H utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
7B		(R)- <i>tert</i> -butil 4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6D
7C		(S)- <i>tert</i> -butil 4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6E
7D		<i>tert</i> -butil 4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	5C
7E		<i>tert</i> -butil 12-bencil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	3E
7F		<i>tert</i> -butil 4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	9A
7G		(S)- <i>tert</i> -butil 4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6A
7H		(S)- <i>tert</i> -butil 2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6H

Intermedio 8: *tert*-butil 4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato

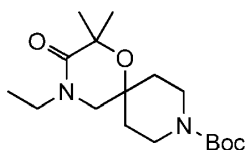


5

Una mezcla del intermedio 7E (7,4 g, 19,9 mmol), AcOH (1,14 ml, 19,9 mmol) y paladio (1,31 g, 10 % en peso sobre carbono, húmedo) en MeOH (37 ml) se agitó a 3 bares de H₂ a t.a. durante 1 día. Los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se diluyó con DCM y solución acuosa de NaOH 1M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (3,57 g, 64 % de rendimiento).

10

Intermedio 9A: *tert*-butil 4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato

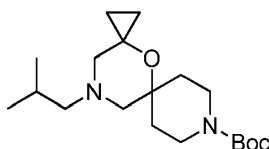


5 Se enfrió una solución del intermedio 6B (18,15 g, 58,1 mmol) en THF seco (82 ml) a 0 °C. Después de la adición lenta de solución de LDA (77 ml, 1,5 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 115,5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se añadió yodometano (10,9 ml, 174,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 60 min más. De nuevo, se añadió lentamente solución de LDA (77 ml, 1,5 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 115,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se añadió yodometano adicional (10,9 ml, 174,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 60 min más para lograr la conversión completa. Luego se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (8,42 g, 44 % de rendimiento).

15 Este procedimiento se utilizó para la preparación de los intermedios 9B-9C utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
9B		<i>tert</i> -butil 2,2-dimetil-3-oxo-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6G
9C		<i>tert</i> -butil 4-isopropil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato	6K

Intermedio 10A: *tert*-butil 12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato

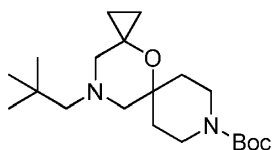


20 Se calentó una mezcla del intermedio 8 (1,5 g, 5,31 mmol), 1-bromo-2-metilpropano (0,69 ml, 6,37 mmol) y K₂CO₃ (1,468 g, 10,62 mmol) en ACN (18 ml) a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. Se añadió NaOH 1 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (679 mg, 38 % de rendimiento).

30 Este procedimiento se utilizó para la preparación del intermedio 10B utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
10B		<i>tert</i> -butil 12-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	8

Intermedio 11A: *tert*-butil 12-neopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato



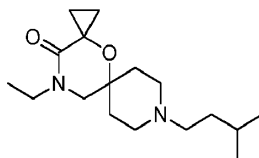
5 Se añadieron a una solución del intermedio 8 (0,300 g, 1,06 mmol) en THF seco (7,2 ml), pivalaldehído (0,15 ml, 1,38 mmol) y ácido acético (0,12 ml, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. y luego se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,675 g, 3,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadieron agua y NH₃ cuidadosamente concentrados 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 a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para dar el compuesto del título (184 mg, 49 % de rendimiento).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del intermedio 11B utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.
11B		<i>tert</i> -butil 12-(<i>sec</i> -butil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato	8

15 Síntesis de ejemplos

Ejemplo 1: 12-etil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

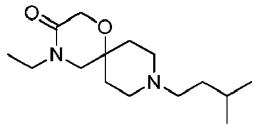
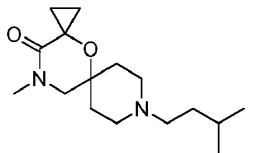
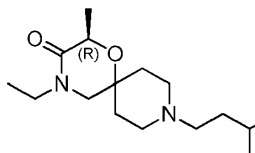
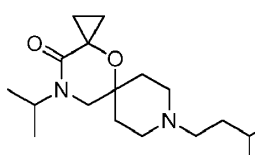
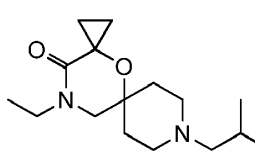
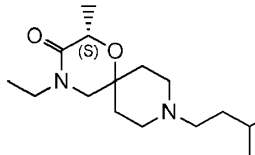
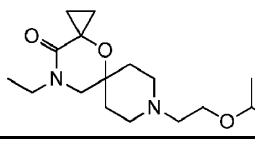
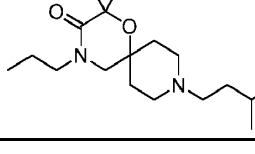
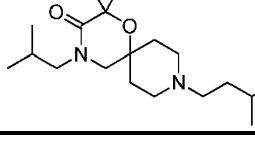


20 Paso 1. Trifluoroacetato de 12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. Se añadió a una solución del intermedio 3C (1,75 g, 5,39 mmol) en DCM (65 ml), TFA (4,2 ml, 53,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un producto crudo (3,59 g, 50 % en peso, rendimiento cuantitativo), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

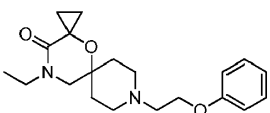
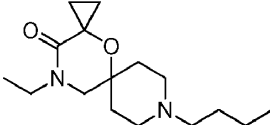
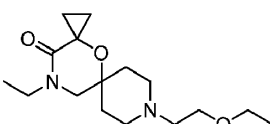
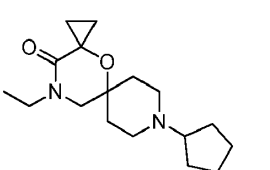
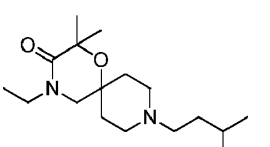
30 Paso 2. Título compuesto: Se calentó una mezcla del producto bruto obtenido en el paso 1 (0,200 g, 50 % en peso, 0,297 mmol), 1-bromo-3-metilbutano (0,043 ml, 0,357 mmol), NaI (0,026 g, 0,178 mmol) y K₂CO₃ (0,205 g, 1,49 mmol) en ACN (2,5 ml) a 80 °C en un tubo sellado durante la noche. Se añadió agua 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 a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (45 mg, 51 % de rendimiento).

35 Tiempo de retención de HPLC (procedimiento B): 3,48 min; MS: 295,2 (M+H).

Este procedimiento se usó para la preparación de los ejemplos 2-15 usando materiales de partida adecuados:

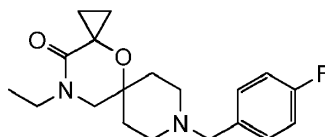
EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
2		4-etil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2,26 (procedimiento A)	269,2
3		8-isopentil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,52 (procedimiento A)	281,2
4		(R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2,2 (procedimiento A)	283,2
5		8-isopentil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,79 (procedimiento A)	309,2
6		12-etil-8-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,31 (procedimiento A)	281,2
7		(S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2,69 (procedimiento A)	283,2
8		12-etil-8-(2-isopropoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,46 (procedimiento A)	311,2
9		8-isopentil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,66 (procedimiento A)	309,2
10		12-isobutil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,03 (procedimiento A)	323,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
11		12-etil-8-(2-fenoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,86 (procedimiento C)	345,2
12		8-butil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,15 (procedimiento C)	281,2
13		8-(2-etoxietil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,85 (procedimiento C)	297,2
14		8-ciclopentil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,13 (procedimiento C)	293,2
15		4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,55 (procedimiento C)	297,2

Ejemplo 16: 12-etil-8-(4-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

5



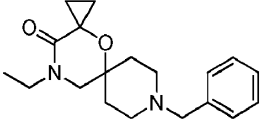
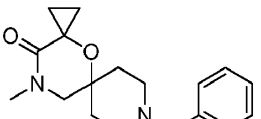
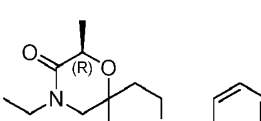
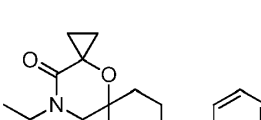
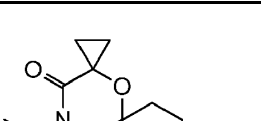
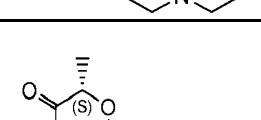
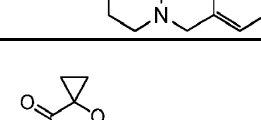
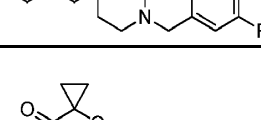
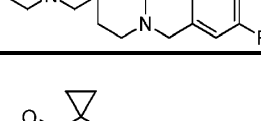
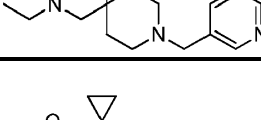
se añadió a una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 del ejemplo 1 (0,173 g, 59 % en peso, 0,30 mmol) en THF seco (2 ml), 4-fluorobenzaldehído (0,042 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 15 min. y luego se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,190 g, 0,91 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadieron agua y NH₃ cuidadosamente concentrados 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 a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para dar el compuesto del título (55 mg, 55 % de rendimiento).

15

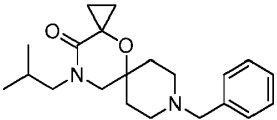
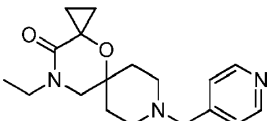
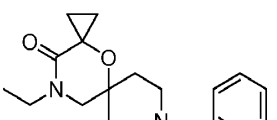
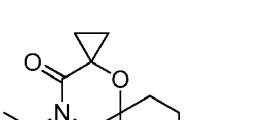
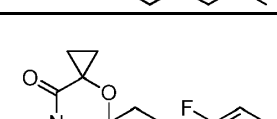
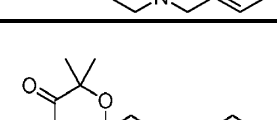
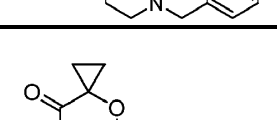
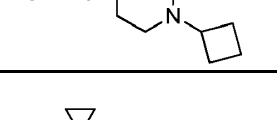
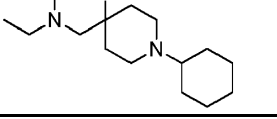
Tiempo de retención de HPLC (procedimiento A): 3,08 min; MS: 333,1 (M+H).

Este procedimiento se usó para la preparación de los ejemplos 17-35 usando materiales de partida adecuados:

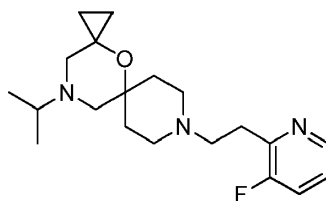
20

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret	MS (M+H)
17		8-bencil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,74(procedimiento B)	315,2
18		8-bencil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,68 (procedimiento A)	301,1
19		(R)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2.48 (procedimiento A)	303,2
20		8-bencil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4,02 (procedimiento A)	329,2
21		8,12-dietil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,18 (procedimiento A)	253,1
22		(S)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2,93 (procedimiento A)	303,2
23		12-etil-8-(3-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,00 (procedimiento A)	333,1
24		8-(3,4-difluorobencil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,16 (procedimiento A)	351,2
25		12-etil-8-(piridin-3-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,32 (procedimiento A)	316,2
26		8-bencil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,91 (procedimiento A)	329,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
27		8-bencil-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,55 (procedimiento A)	343,2
28		12-etil-8-(piridin-4-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,91 (procedimiento C)	316,1
29		12-etil-8-(piridin-2-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,89 (procedimiento C)	316,2
30		12-etil-8-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,84 (procedimiento C)	267,1
31		12-etil-8-(2-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,98 (procedimiento C)	333,2
32		9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,93 (procedimiento C)	317,2
33		8-ciclobutil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,03 (procedimiento C)	279,2
34		8-ciclohexil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,31 (procedimiento C)	307,2
35		12-etil-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2,55 (procedimiento C)	309,2

Ejemplo 36: 8-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano



5 Paso 1. Dihidroclo ru ro de 12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano. Se añadió a una solución del intermedio 7A (156 mg, 0,48 mmol) en MeOH (2 ml), HCl (solución 2 M en éter dietílico, 2,4 ml, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío para dar la sal de di-HCl correspondiente (143 mg, rendimiento cuantitativo).

10 Paso 2. Título compuesto: Se calentó una solución del producto crudo obtenido en el paso 1 (0,125 g, 0,42 mmol), DIPEA (0,366 ml, 2,1 mmol) y clorhidrato de 3-fluoro-2-vinilpiridina (0,115 g, 0,72 mmol) en EtOH (1,2 ml) a 90 °C en un tubo sellado durante 1 día. Se añadió clorhidrato de 3-fluoro-2-vinilpiridina adicional (0,034 g, 0,210 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante otro día. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y el disolvente se evaporó. Se diluyó con DCM y se lavó dos veces con NaOH 1N. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM
15 (1:4) para dar el compuesto del título (44 mg, 30 % de rendimiento).

Tiempo de retención de HPLC (procedimiento A): 3,70 min; MS: 348,2 (M+H).

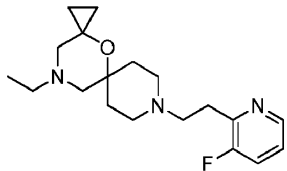
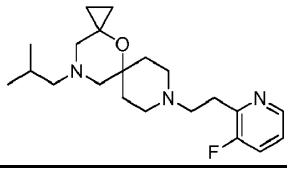
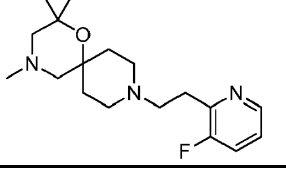
Este procedimiento se usó para la preparación de los ejemplos 37-43 usando materiales de partida adecuados:

20

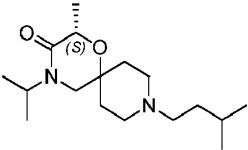
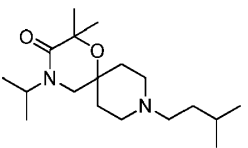
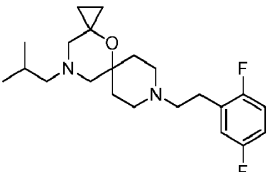
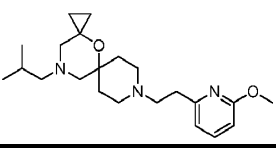
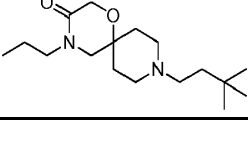
EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret	MS (M+H)
37		9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	3,40 (procedimiento C)	322,2
38		(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	3,77 (procedimiento C)	336,2
39		(R)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	3,82 (procedimiento C)	336,2
40		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,94 (procedimiento C)	348,2

25

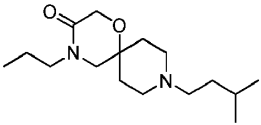
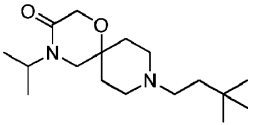
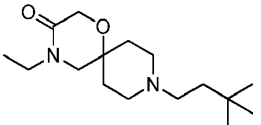
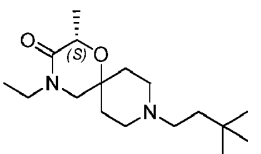
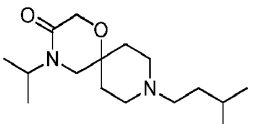
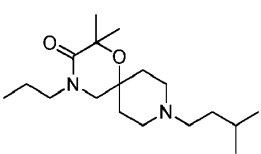
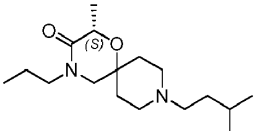
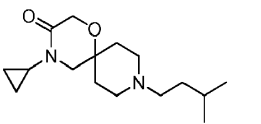
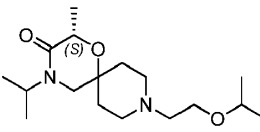
(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	
41		12-etil-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,45 (procedimiento C)	334,2
42		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	5,00 (procedimiento C)	362,2
43		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	3,01 (procedimiento C)	320,2

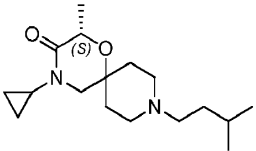
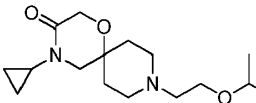
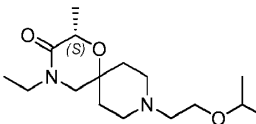
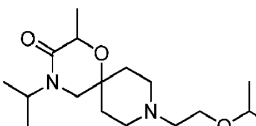
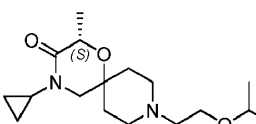
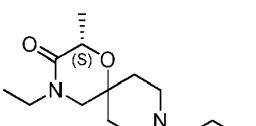
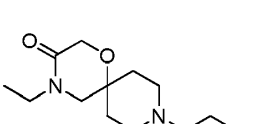
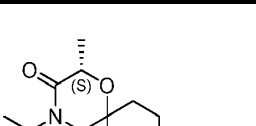
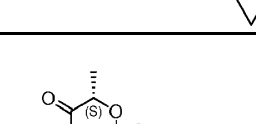
5 Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para la preparación de los ejemplos 44-65 usando materiales de partida adecuados:

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
44		(S)-9-isopentil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.61 (procedimiento C)	297,2
45		9-isopentil-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.92 (procedimiento C)	311,2
46		8-(2,5-difluorofenil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	6.16 (procedimiento C)	379,2
47		12-isobutil-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	5,43 (procedimiento C)	374,2
48		9-(3,3-dimetilbutil)-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,57 (procedimiento C)	297,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
49		9-isopentil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,32 (procedimiento C)	283,2
50		9-(3,3-dimetil butil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,58 (procedimiento C)	297,2
51		9-(3,3-dimetil butil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,32 (procedimiento C)	283,2
52		(S)-9-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,62 (procedimiento C)	297,2
53		9-isopentil-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,33 (procedimiento C)	283,2
54		9-isopentil-2,2-dimetil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,95 (procedimiento C)	311,1
55		(S)-9-isopentil-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,21 (procedimiento D)	297,1
56		4-ciclopropil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,59 (procedimiento D)	281,1
57		(S)-9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,57 (procedimiento D)	313,2

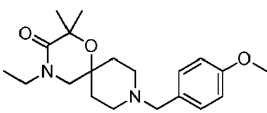
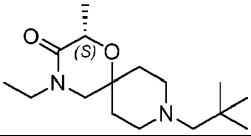
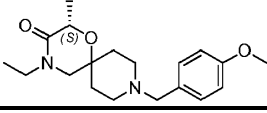
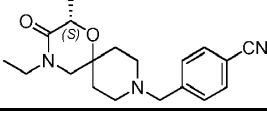
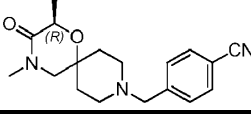
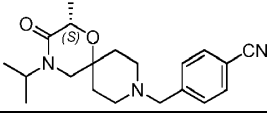
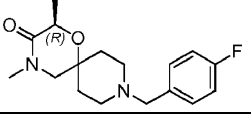
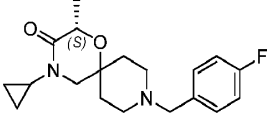
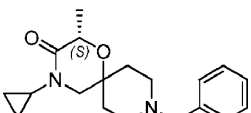
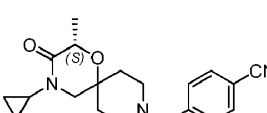
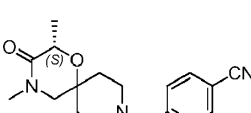
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
58		(S)-4-ciclopil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,83 (procedimiento D)	295,2
59		4-ciclopil-9-(2-isopropoxietil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,10 (procedimiento D)	297,2
60		(S)-4-etil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,32 (procedimiento D)	299,1
61		9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	2,94 (procedimiento B)	313,2
62		(S)-4-ciclopil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,39 (procedimiento D)	311,2
63		(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,65 (procedimiento D)	281,2
64		9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,34 (procedimiento D)	267,2
65		(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,93 (procedimiento D)	295,2
66		(S)-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,66 (procedimiento D)	313,2

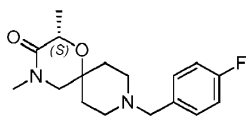
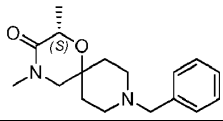
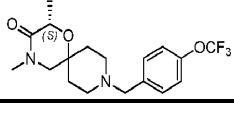
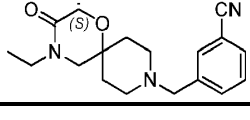
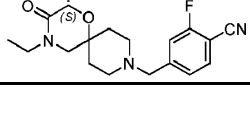
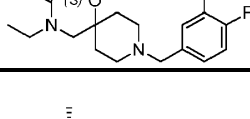
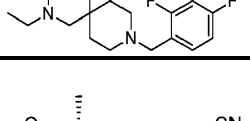
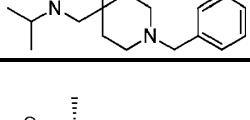
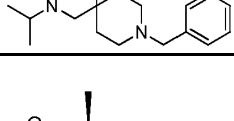
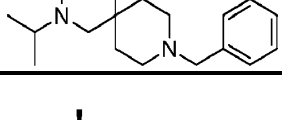
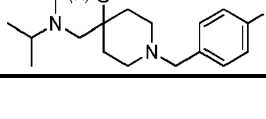
5 Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 para la preparación de los ejemplos 67-100 usando materiales de partida adecuados:

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
67		8-(4-fluorobencil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3,7 (procedimiento C)	319,2
68		4-etil-9-(4-fluorobencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,09 (procedimiento C)	335,2
69		(S)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,06 (procedimiento C)	335,2
70		(R)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,78 (procedimiento C)	321,2
71		(S)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,78 (procedimiento C)	321,2
72		(S)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,13 (procedimiento C)	337,1
73		(R)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,13 (procedimiento C)	337,1
74		(R)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo	3,54 (procedimiento C)	328,2
75		(R)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,51 (procedimiento C)	333,2
76		9-(4-clorobencil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,45 (procedimiento C)	351,1
77		4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo	3,83 (procedimiento C)	342,2

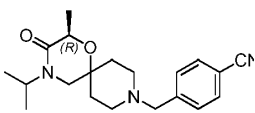
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
78		4-etil-9-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,81 (procedimiento C)	347,2
79		(S)-4-etil-2-metil-9-neopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,29 (procedimiento C)	283,2
80		(S)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,55 (procedimiento C)	333,2
81		(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo	3,53 (procedimiento C)	328,2
82		(R)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo	3,67 (procedimiento D)	314,1
83		(S)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo	4,24 (procedimiento D)	342,2
84		(R)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,87 (procedimiento D)	307,1
85		(S)-4-ciclopropil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,25 (procedimiento D)	333,1
86		(S)-9-bencil-4-ciclopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,11 (procedimiento D)	315,1
87		(S)-4-((4-ciclopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo	4,02 (procedimiento D)	340,1
88		(S)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo	3,64 (procedimiento D)	314,1

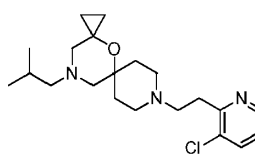
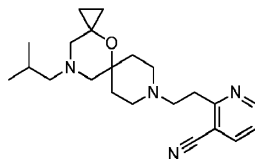
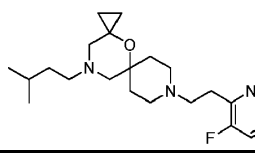
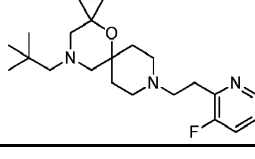
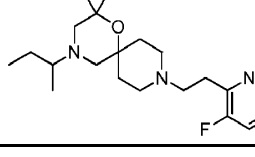
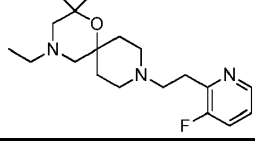
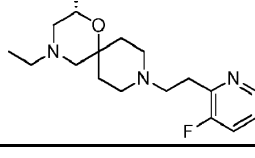
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
89		(S)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,85 (procedimiento D)	307,1
90		(S)-9-bencil-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3,73 (procedimiento D)	289,1
91		(S)-2,4-dimetil-9-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,68 (procedimiento D)	373,1
92		(S)-3-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo	3,97 (procedimiento D)	328,2
93		(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	4,22 (procedimiento D)	346,1
94		(S)-5-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo	4,14 (procedimiento D)	346,1
95		(S)-9-(2,4-difluorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,30 (procedimiento D)	339,1
96		(S)-3-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo	4,25 (procedimiento D)	342,1
97		(S)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,35 (procedimiento D)	317,2
98		(R)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,36 (procedimiento D)	317,1
99		(R)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4,49 (procedimiento D)	335,1

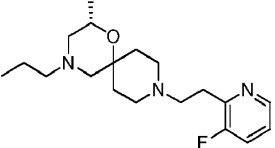
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
100		(R)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo	4,24 (procedimiento D)	342,2

5 Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 36 para la preparación de los ejemplos 101-108 usando materiales de partida adecuados:

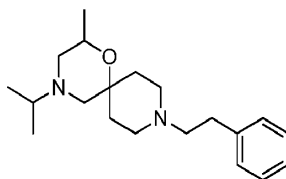
EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
101		8-(2-(3-chloropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	5,62 (procedimiento C)	378,2
102		2-(2-(12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo	4,86 (procedimiento C)	369,2
103		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	4,71 (procedimiento C)	376,3
104		8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-neopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	5,48 (procedimiento C)	376,3
105		12-(sec-butil)-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano	4,53 (procedimiento C)	362,2
106		4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	4,19 (procedimiento C)	336,2
107		(S)-4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	3,42 (procedimiento C)	322,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
108		(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-yl)etil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diaspiro[5.5]undecano	4,49 (procedimiento D)	336,1

Ejemplo 109: 4-Isopropil-2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano

5



Paso 1. 4-Isopropil-2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona. Se añadió a una solución del intermedio 6L (0,168 g, 0,58 mmol) en DMF seca (5 ml), NaH (47 mg, 60 % en peso en aceite mineral, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, luego se añadió 2-bromopropano (0,054 ml, 0,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua 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 a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH/DCM (1:4) para dar el compuesto del título (84 mg, 43 % de rendimiento).

10

15

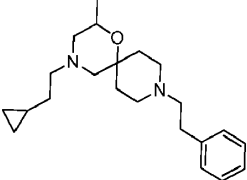
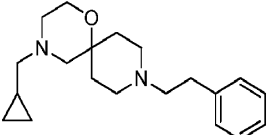
Paso 2. Título compuesto: Se añadió gota a gota a una solución del producto obtenido en el paso 1 (50 mg, 0,15 mmol) en THF seco (1 ml), enfriada a 0 °C, solución de hidruro de litio y aluminio (0,6 ml, 1 M en THF, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y luego a t.a. durante la noche. Se añadió NaOH 1 M y la mezcla heterogénea se filtró a través de una capa de celita, lavando con THF. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para dar el compuesto del título (36 mg, 76 % de rendimiento).

20

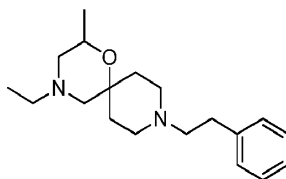
Tiempo de retención de HPLC (procedimiento B): 4,45 min; MS: 317,2 (M+H).

Este procedimiento se usó para la preparación de los ejemplos 110-111 usando materiales de partida adecuados:

25

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
110		4-(2-ciclopropiletil)-2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diaspiro[5.5]undecano	5,05 (procedimiento B)	343,2
111		4-(ciclopropilmetil)-9-fenil-1-oxa-4,9-diaspiro[5.5]undecano	4,0 (procedimiento B)	315,2

Ejemplo 112: 4-Etil-2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecano



5 Paso 1. 4-Etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona. Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 1 pero partiendo del intermedio 5F (220 mg, 0,70 mmol), se obtuvo el compuesto del título (162 mg, 73% de rendimiento).

10 Paso 2. Título compuesto: Se añadió gota a gota a una solución del producto obtenido en el paso 1 (101 mg, 0,32 mmol) en THF seco (2 ml), enfriada a 0 °C, solución de hidruro de litio y aluminio (1,28 ml, 1 M en THF, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió NaOH 1 M y la mezcla heterogénea se filtró a través de una capa de celita, lavando con THF. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para dar el compuesto del título (55 mg, 57 % de rendimiento).

15 Tiempo de retención de HPLC (procedimiento B): 3,91 min; MS: 303,2 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del ejemplo 113 utilizando materiales de partida adecuados:

EJ	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret (min)	MS (M+H)
113		4-isopropil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano	5,45 (procedimiento B)	331,1

20 **Tabla de ejemplos con enlace al Receptor σ_1 :**

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

25

Ensayo de radioligando del receptor σ_1 humano

30 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor σ_1 humano, se usaron membranas HEK-293 transfectadas y [3 H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056), como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7 μ g de suspensión de membrana, 5 nM de [3 H](+)-pentazocina en ausencia o presencia de tampón o haloperidol 10 μ M para unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Después del período 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 enfriado con hielo (pH 7,4). Los filtros se secaron y contaron con una eficiencia de aproximadamente el 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel de centelleo líquido EcoScint.

35

Resultados:

40 Como esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen 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 compuestos que tienen una unión expresada como K_i que es preferentemente < 1000 nM, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

45 Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 expresado como K_i :

+ K_i - σ_1 \geq 500 nM

++ K_i - σ_1 < 500 nM

50

+++ $K_i\text{-}\sigma_1 < 100 \text{ nM}$

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

EJEMPLO	$K_i\text{-}\sigma_1$
1	+++
2	+++
3	++
4	++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	+++
10	+++
11	+
12	++
13	+
14	++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	++
29	+
30	+
31	++
32	+++
33	+
34	++
35	+
36	+++
37	++
38	+++
39	++
40	+++
41	++
42	+++

(continuación)

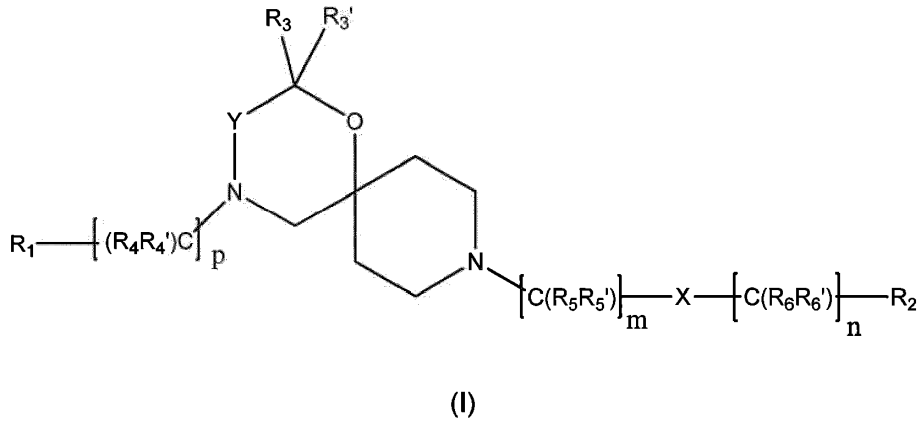
EJEMPLO	$K_i-\sigma_1$
43	+
44	++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	++
51	++
52	++
53	++
54	+++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+++
68	+++
69	+++
70	+++
71	++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	+++
77	+++
78	++
79	+
80	++
81	+++
82	++
83	+++
84	+++
85	+++

(continuación)

EJEMPLO	$K_i-\sigma_1$
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+++
102	+++
103	+++
104	+++
105	+++
106	++
107	++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I) general:



en la que

p es 0 o 1;
 m es 1, 2 o 3;
 n es 0, 1 o 2;
 Y es -CH₂- o -C(O)-;
 X es un enlace, -C(R_xR_{x'})-, -C(O)- o -O-;

donde R_x se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y -OR₈;
 R_{x'} se selecciona de hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;
 R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₁ se selecciona de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

en la que dicho cicloalquilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11''}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''} y C(CH₃)₂OR₁₁;
 además, cicloalquilo en R₁, si se sustituye, también se puede sustituir por



o =O;
 en el que el alquilo, alquenilo o alquinilo en R₁, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₁R_{11''};
 en la que R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;
 y en la que R_{11''} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

en la que dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12''}, NR₁₂C(O)R_{12'}, -NR₁₂S(O)₂R_{12'}, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR_{12'}R_{12''}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR_{12'}R_{12''} y C(CH₃)₂OR₁₂;
 además, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₂, si se sustituye, también se puede sustituir por



o =O;

5 en el que el alquilo, alqueno o alquino en R₂, si se sustituye, se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi y -NR₁₂R₁₁’; en la que R₁₂, R₁₂’ y R₁₂’’ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido; y en la que R₁₂’’ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

15 R₃ y R₃’ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido; alternativamente, R₃ y R₃’, tomado junto con el átomo de C conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

20 R₄ y R₄’ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido, -CHOR₉ y -C(O)OR₉; en la que R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₉ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₉ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₉ sustituido o no sustituido;

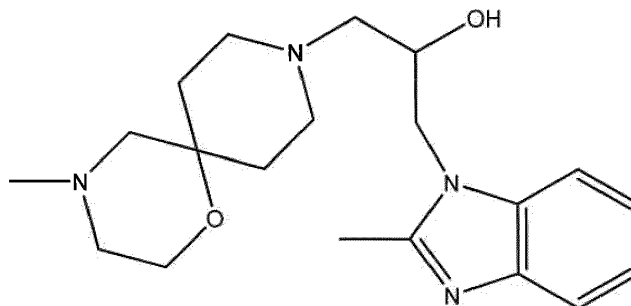
25 R₅ y R₅’ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₇ y -C(O)OR₇; en la que R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

alternativamente, R₅ y R₅’ tomados junto con el átomo de C conexión pueden formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicilo no aromático sustituido o no sustituido;

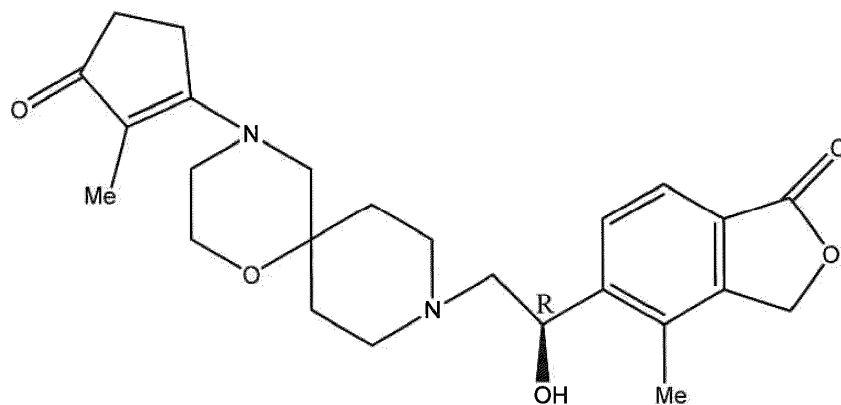
30 R₆ y R₆’ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -OR₁₀, -CHOR₁₀ y -C(O)OR₁₀; en la que R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

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

35 aplicándose la siguiente condición: cuando Y es -C(O)- y R₂ es arilo sustituido o no sustituido o heterocicilo sustituido o no sustituido, entonces m es 1, X es un enlace, n es 0 y R₃ no es hidrógeno; quedando además excluidos los siguientes compuestos:



40 y



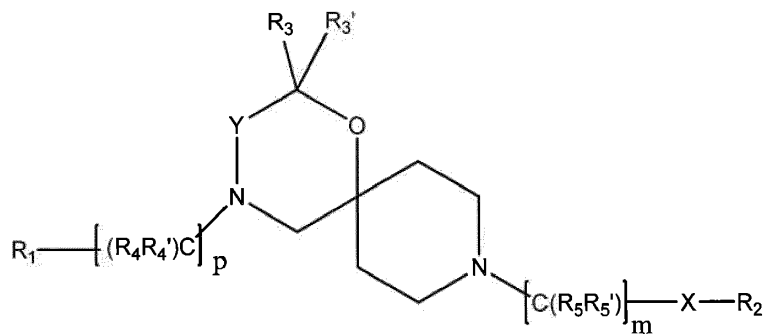
5 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R₃ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
 R_{3'} se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido;
 10 alternativamente, R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C conexión puede formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

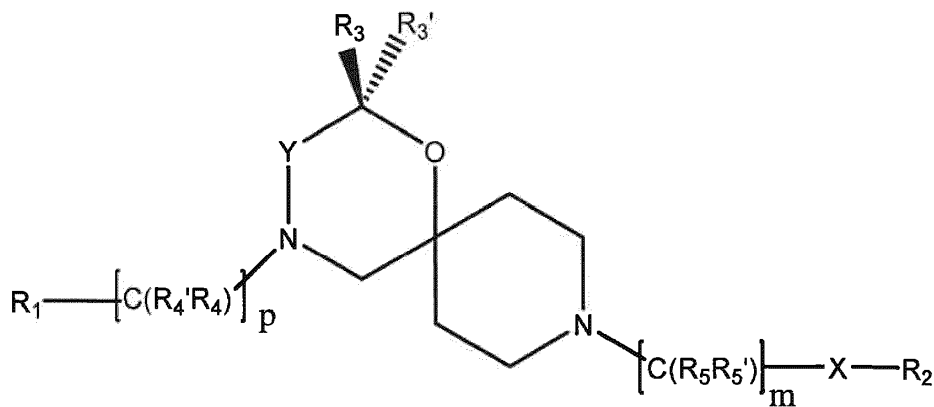
15 R₃ es hidrógeno o metilo no sustituido y R_{3'} es hidrógeno o metilo no sustituido, o R₃ y R_{3'}, tomado junto con el átomo de C de conexión puede formar un ciclopropilo no sustituido.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I'), (I^a), (I^b) o (I^c)

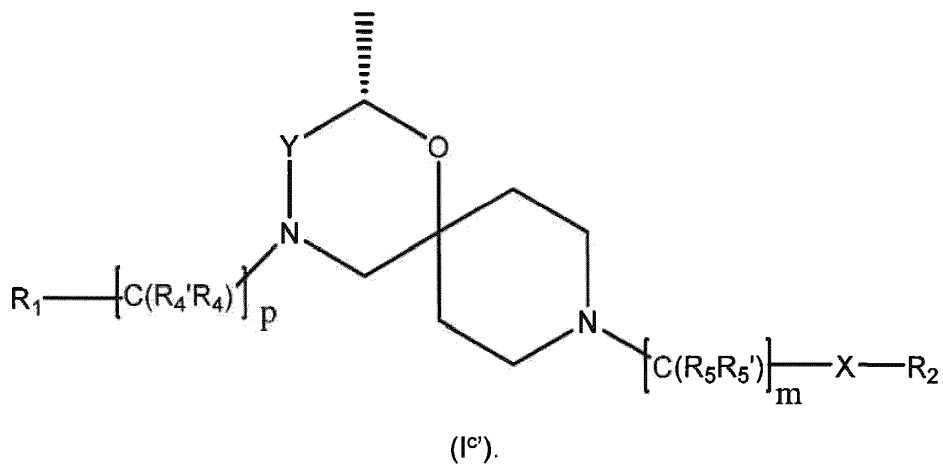
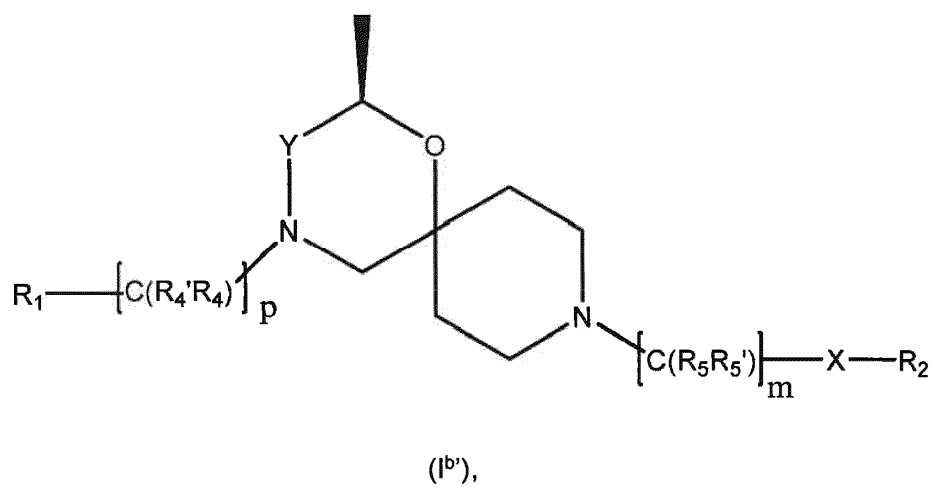


(I'),

20



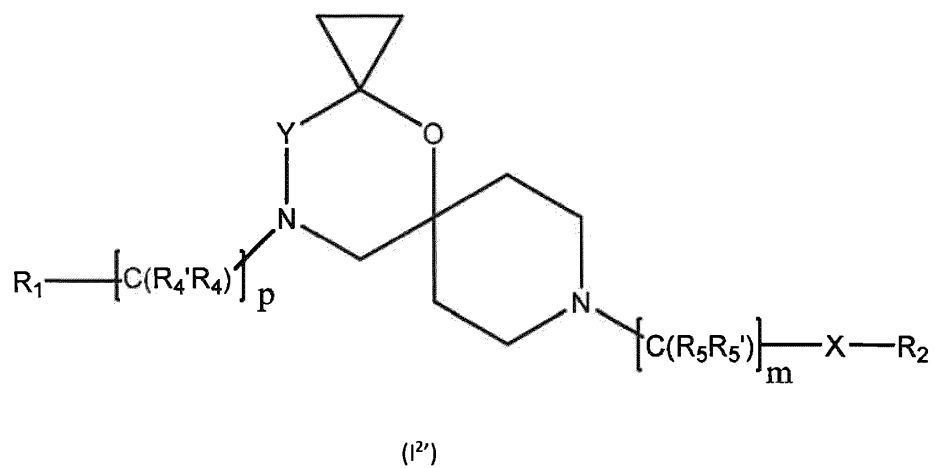
(I^a),



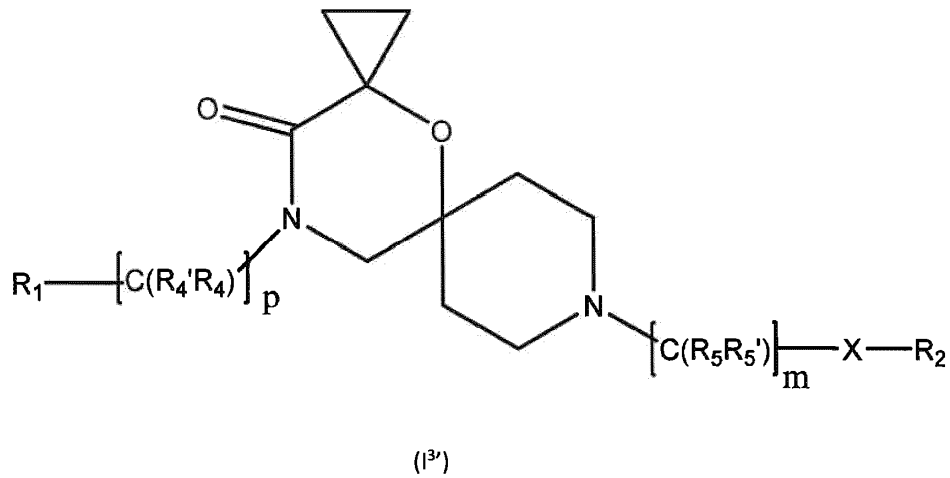
5

5. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I^{2'})

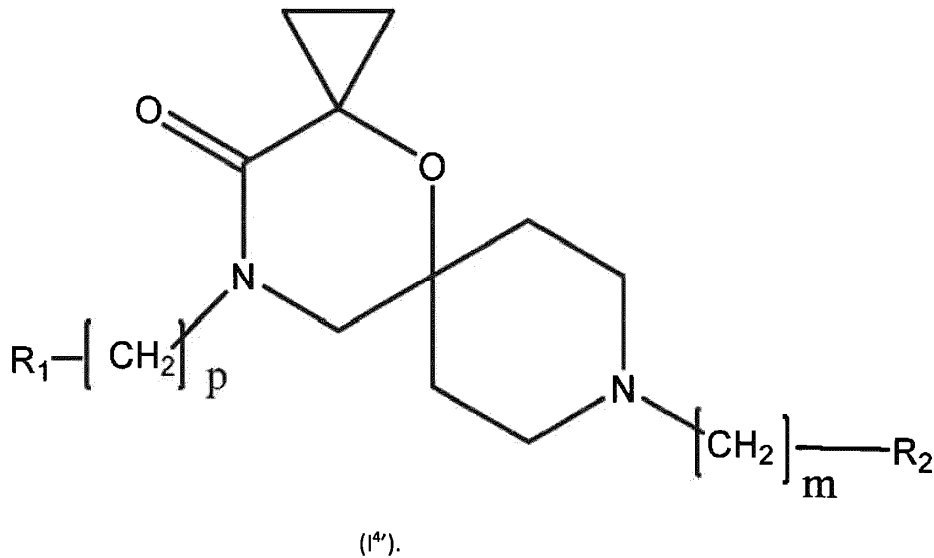
10



15 6. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I^{3'})



- 5 7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es un enlace o -O-.
8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I⁴)



- 10 9. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₁ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o cicloalquilo monocíclico no sustituido.
- 15 10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R₁ es un grupo no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, isopentilo, neopentilo y ciclopropilo.
- 20 11. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo ₁₋₆ C sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.
12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R₂ es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, neopentilo y ciclopropilo, isobutilo, fenilo y piridina.
- 25 13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 7, 9-12, en el que Y es -C(O)-.
14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 7, 9-13, en el que Y es -C(O)-, R₂ es arilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido, m es 1, X es un enlace, n es 0 y R₃ no es hidrógeno.
- 30 15. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el compuesto se selecciona de

ES 2 932 000 T3

1	12-etil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
2	4-etil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
3	8-isopentil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
4	(R)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
5	8-isopentil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
6	12-etil-8-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
7	(S)-4-etil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
8	12-etil-8-(2-isopropoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
9	8-isopentil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
10	12-isobutil-8-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
12	8-butil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
13	8-(2-etoxietil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
14	8-ciclopentil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	4-etil-9-isopentil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
16	12-etil-8-(4-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
17	8-bencil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
18	8-bencil-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
19	(R)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20	8-bencil-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
21	8,12-dietil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
22	(S)-9-bencil-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
23	12-etil-8-(3-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
24	8-(3,4-difluorobencil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25	12-etil-8-(piridin-3-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
26	8-bencil-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
27	8-bencil-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
28	12-etil-8-(piridin-4-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
29	12-etil-8-(piridin-2-ilmetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	12-etil-8-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
31	12-etil-8-(2-fluorobencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
32	9-bencil-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
33	8-ciclobutil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
34	8-ciclohexil-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
35	12-etil-8-(tetraidro-2H-piran-4-il)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
36	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
37	9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
38	(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
39	(R)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
40	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-propil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
41	12-etil-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
42	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
43	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
	y/o
44	(S)-9-isopentil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

(continuación)

45	9-isopentil-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
46	8-(2,5-difluorofenil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
47	12-isobutil-8-(2-(6-metoxipiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
48	9-(3,3-dimetilbutil)-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
49	9-isopentil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
50	9-(3,3-dimetilbutil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
51	9-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
52	(S)-9-(3,3-dimetilbutil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
53	9-isopentil-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
54	9-isopentil-2,2-dimetil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
55	(S)-9-isopentil-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
56	4-ciclopropil-9-isopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
57	(S)-9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
58	(S)-4-ciclopropil-9-isopentil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
59	4-ciclopropil-9-(2-isopropoxietil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
60	(S)-4-etil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
61	9-(2-isopropoxietil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
62	(S)-4-ciclopropil-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
63	(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
64	9-(2-ciclopropiletil)-4-etil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
65	(S)-9-(2-ciclopropiletil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
66	(S)-9-(2-isopropoxietil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
67	8-(4-fluorobencil)-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
68	4-etil-9-(4-fluorobencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
69	(S)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
70	(R)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
71	(S)-4-etil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
72	(S)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
73	(R)-9-(4-clorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
74	(R)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
75	(R)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
76	9-(4-clorobencil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
77	4-((4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
78	4-etil-9-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
79	(S)-4-etil-2-metil-9-neopentil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
80	(S)-4-etil-9-(4-metoxibencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
81	(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
82	(R)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
83	(S)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
84	(R)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
85	(S)-4-ciclopropil-9-(4-fluorobencil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
86	(S)-9-bencil-4-ciclopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
87	(S)-4-((4-ciclopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo
88	(S)-4-((2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzoniitrilo

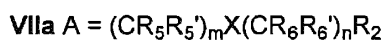
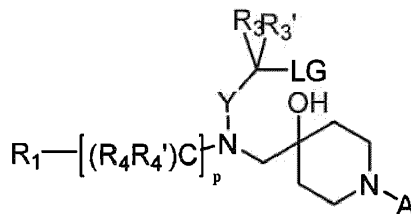
(continuación)

89	(S)-9-(4-fluorobencil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
90	(S)-9-bencil-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
91	(S)-2,4-dimetil-9-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
92	(S)-3-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo
93	(S)-4-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
94	(S)-5-((4-etil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
95	(S)-9-(2,4-difluorobencil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
96	(S)-3-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo
97	(S)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
98	(R)-9-bencil-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
99	(R)-9-(4-fluorobencil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
100	(R)-4-((4-isopropil-2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)metil)benzonitrilo
101	8-(2-(3-chloropiridin-2-il)etil)-12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
102	2-(2-(12-isobutil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)nicotinonitrilo
103	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-isopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
104	8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-12-neopentil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
105	12-(sec-butil)-8-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano
106	4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
107	(S)-4-etil-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
108	(S)-9-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)-2-metil-4-propil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
109	4-Isopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
111	4-(ciclopropilmetil)-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
112	4-Etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano
113	4-isopropil-2,2-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

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

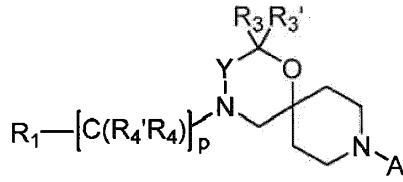
10 16. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que dicho procedimiento comprende:

a) una ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula Vila



15

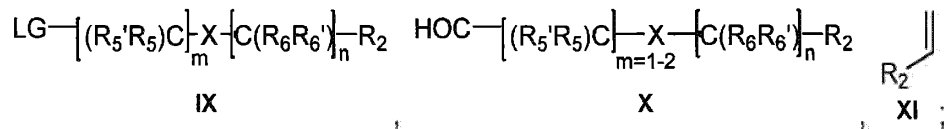
o
b) la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH



VIII A = H

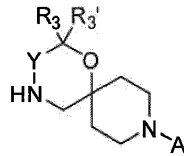
con un compuesto de fórmula IX, X o XI,

5



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

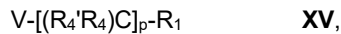
10



XIV A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂

con un compuesto de fórmula XV

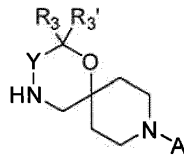
15



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

20

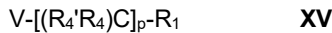
c2) cuando Y es C(O), por la alquilación de un compuesto de fórmula XIV



XIV A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂

25

con un compuesto de fórmula XV

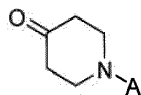


siendo el compuesto de fórmula XV un agente alquilante y V un grupo saliente.

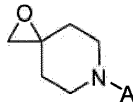
30

17. Uso de uno o más de los compuestos de Fórmula II, IIP, III, IIIP, IVa, IVb, Vb, VbP, Va, VaP, VI, VIIa, VIIaP, VIIb, VIIbP, VIII, IX, X, XI, XII, XIIP, XIII, XIIIP, XIV, XIVP, XIVH, XV, XVI, XVIP, XVII, Ia, XVIIP, XVIIH, Ib, XVIII, XIX, XIXP, XIXH, Ic, XXIP, XXH, XXI, XXIP, XXIH, XXII, XXIIP, XXIIH, XXIII, XXIIIP, XXIIIH, XXIV, XXIVP, XXIVH, XXV, XXVP, XXVH, Ie, XXVIP, XXVII, XXVIIa, XXVIIb, XXVIIc, If, XXVIII, XXVIIIH, Ig, XXIX, XXIXH, Ih, XXXP, XXXH, XXXI, XXXIP, XXXIH, XXXII, XXXIIP, XXXIIH, XXXIII, XXXIIIP, XXXIIIH, XXXIV, XXXIVP o XXXIVH,

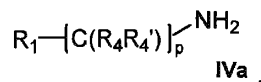
35

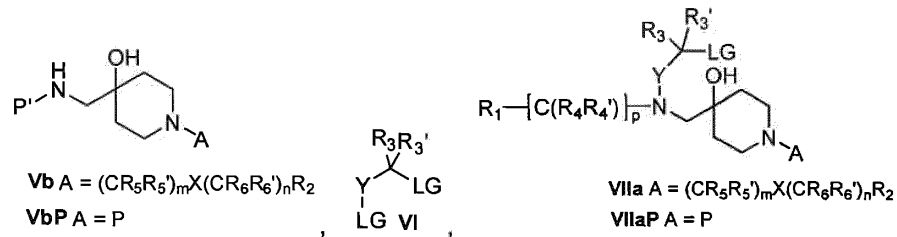
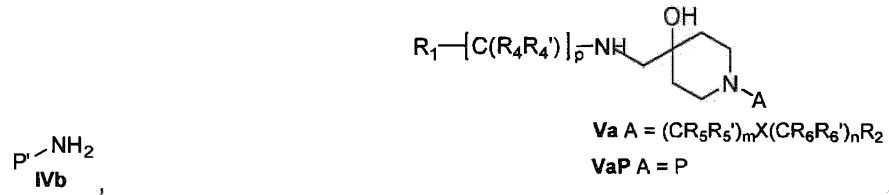


II A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
IIP A = P

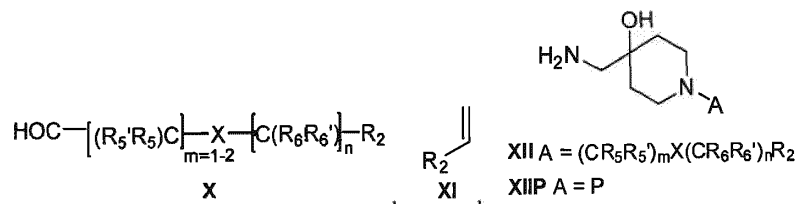
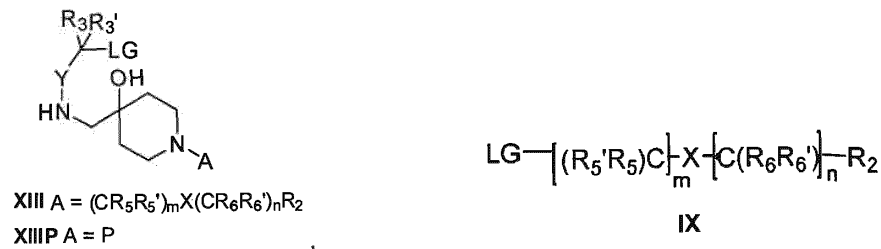
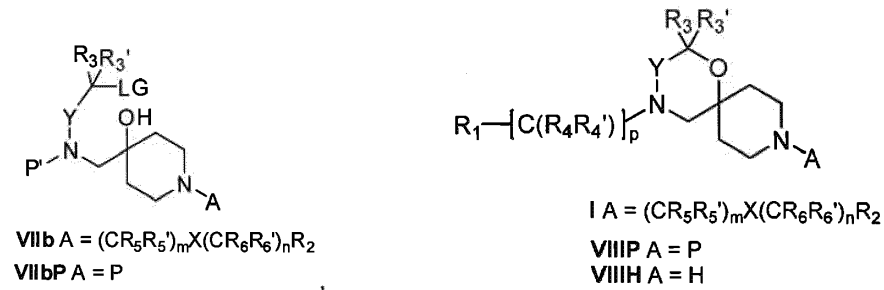


III A = (CR₅R₅)_mX(CR₆R₆)_nR₂
IIIP A = P

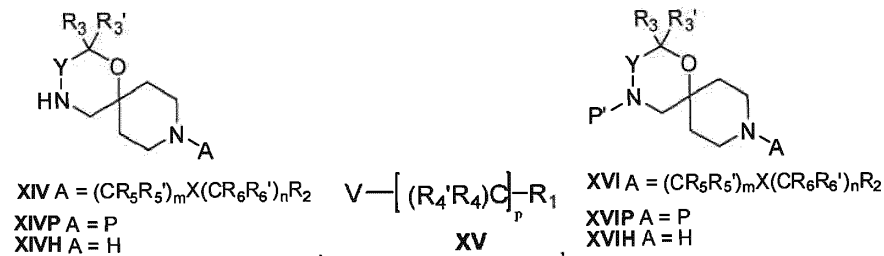


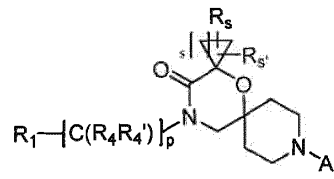


5

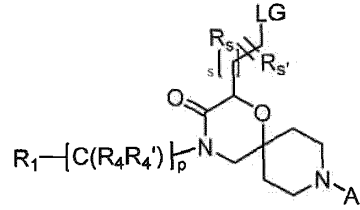


10

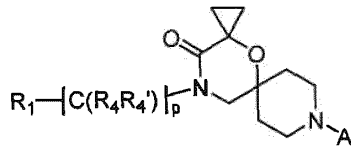




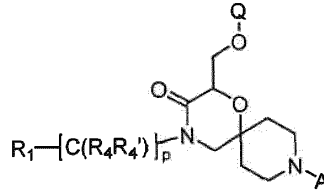
Ia A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XVIIIP A = P
 XVIIIA A = H



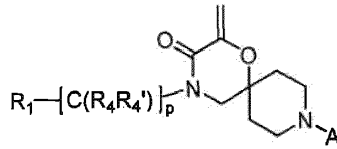
Ib A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XVIIIIP A = P



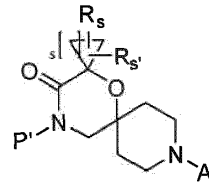
Ic A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XIXP A = P
 XIXH A = H



Id A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXP A = P
 XXH A = H

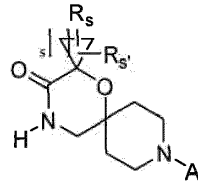


XXI A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXIP A = P
 XXIH A = H

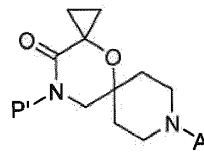


XXII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXIIP A = P
 XXIIH A = H

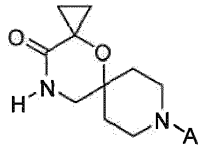
5



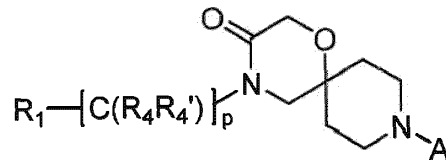
XXIII A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXIIIP A = P
 XXIIIA A = H



XXIV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXIVP A = P
 XXIVH A = H

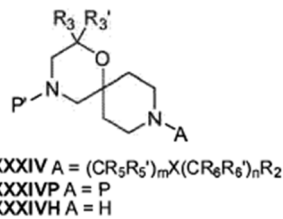
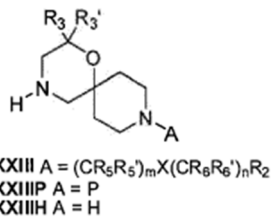
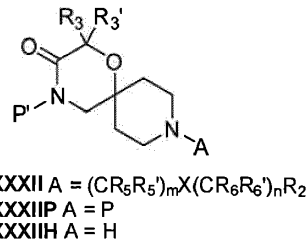
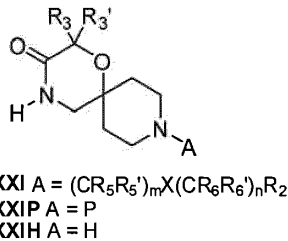
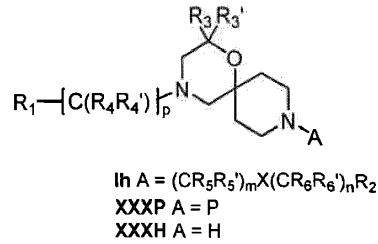
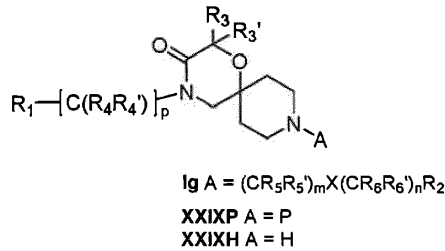
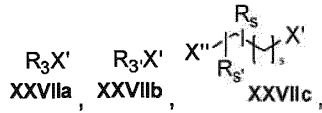
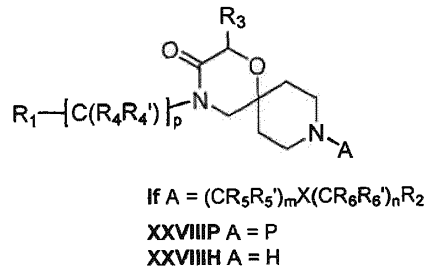


XXV A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXVP A = P
 XXVH A = H



Ie A = (CR₅R_{5'})_mX(CR₆R_{6'})_nR₂
 XXVIP A = P
 XXVIH A = H

10



5

para la preparación de compuestos de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

10

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

19. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento.

20. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como medicamento para el tratamiento del abuso o adicción a las drogas.

20

21. Compuestos seleccionados de

11	12-etil-8-(2-fenoxietil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
110	4-(2-ciclopropiletil)-2-metil-9-fenil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano

25

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