

DERIVADOS DE ALQUILO DE COMPUESTOS DE 1-OXA-4,9-DIAZASPIRO UNDECANO QUE TIENEN ACTIVIDAD MULTIMODAL CONTRA EL DOLOR

5

CAMPO DE LA INVENCION

10

15

La presente invención se refiere a compuestos con actividad farmacológica dual contra tanto el receptor sigma (σ) como el receptor opioide μ (MOR o mu-opioide) y más particularmente a compuestos derivados de diazaspiro undecano que presentan esta actividad farmacológica, a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

30

El control adecuado del dolor constituye un reto importante, debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad en muchos casos proporcionan únicamente mejoras moderadas, lo cual hace que muchos pacientes no experimenten alivio [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226-2235 (2011)]. El dolor afecta a una gran proporción de la población con una prevalencia estimada de aproximadamente un 20% y su incidencia, en particular en el caso de dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como depresión, ansiedad e insomnio, las cuales producen pérdidas en la productividad y cargas socioeconómicas importantes [Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public

health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]. Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan de ser idóneos en lo que respecta a su índice de seguridad. Todos ellos presentan una eficacia limitada y diversos efectos secundarios que imposibilitan su uso, especialmente en los estados crónicos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, se dispone de pocas clases de terapias para el tratamiento del dolor y los opioides se encuentran entre los más eficaces, especialmente a la hora de tratar estados de dolor intenso. Actúan a través de tres tipos diferentes de receptores opioides (μ , κ y γ) que son receptores acoplados a proteínas G transmembrana (GPCR, por sus siglas en inglés). No obstante, la principal acción analgésica se atribuye a la activación del receptor opioide μ (MOR). Sin embargo, la administración general de agonistas de MOR está limitada debido a sus importantes efectos secundarios tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia, emesis y dependencia física [Meldrum, M.L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Progress in Pain Research and Management, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003]. Además, los agonistas de MOR no son idóneos para tratar el dolor crónico según indica la efectividad reducida de la morfina contra afecciones de dolor crónico. Esto ha sido demostrado especialmente para las afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio, en comparación con su elevada potencia contra el dolor agudo. El descubrimiento de que el dolor crónico puede provocar una reducción de MOR puede ofrecer una base molecular para la relativa carencia de

eficacia de la morfina en los casos de tratamiento a largo plazo [Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies*. Eur J Pain 9, 113-6 (2005)]. Es más, el tratamiento prolongado con morfina puede provocar tolerancia a sus efectos analgésicos, muy probablemente debido a la reducción de MOR inducida por el tratamiento, la internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia de esto, el tratamiento a largo plazo puede generar incrementos sustanciales de la dosis con el fin de mantener un alivio del dolor satisfactorio desde un punto de vista clínico, pero el estrecho margen terapéutico de los agonistas de MOR al final provoca efectos secundarios inaceptables y un cumplimiento bajo por parte del paciente.

El receptor sigma-1 (σ_1) se descubrió hace 35 años y al principio se asignó a un subtipo nuevo de la familia de opioides, pero posteriormente y sobre la base de los estudios de los enantiómeros de SKF-10,047, se estableció su naturaleza independiente. El primer vínculo del receptor σ_1 con la analgesia fue establecido por Chien y Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 190, 137-9 (1995)], que lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, basándose en el descubrimiento de que los agonistas del receptor σ_1 contrarrestaban la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 , tales como el haloperidol, la fomentaban.

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor σ_1 desempeña una función clara en el tratamiento del dolor [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1

receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol*, 716, 78-93 (2013)]. El desarrollo de ratones con el receptor σ_1 desactivado, los cuales no muestran ningún fenotipo obvio y perciben estímulos sensoriales de forma normal, fue un hito clave en esta labor. Se comprobó que en las afecciones fisiológicas las respuestas de los ratones con el receptor σ_1 desactivado a estímulos mecánicos y térmicos no se podía diferenciar de la de los ratones genéticamente intactos pero se demostró que presentaban una resistencia mucho mayor a desarrollar comportamientos debidos al dolor que los ratones genéticamente intactos cuando se tenía en cuenta la hipersensibilidad. Por consiguiente, en los ratones con el receptor σ_1 desactivado la capsaicina no indujo hipersensibilidad mecánica, se redujeron ambas fases del dolor inducido por formalina y se atenuaron fuertemente la hipersensibilidad al frío y mecánica tras la ligadura parcial del nervio ciático o tras el tratamiento con paclitaxel, que son modelos de dolor neuropático. Muchas de estas acciones se confirmaron utilizando antagonistas del receptor σ_1 y propiciaron la promoción de un compuesto, S1RA, a ensayos clínicos para el tratamiento de estados de dolor diferentes.

El compuesto S1RA ejerció una reducción sustancial del dolor neuropático y del estado anhedónico tras una lesión nerviosa (es decir, afecciones de dolor neuropático) y, tal como se ha demostrado en un modelo de autoadministración instrumental, los ratones con lesiones nerviosas, pero que no eran ratones sometidos a una intervención simulada, adquirieron la respuesta instrumental para obtenerlo (supuestamente para conseguir aliviar el dolor), lo cual indica que el antagonismo del receptor σ_1 alivia el dolor neuropático y también hace

frente a algunas enfermedades concomitantes (es decir, la anhedonia, un síntoma fundamental de la depresión) relacionadas con estados de dolor.

5

10

15

20

El dolor es multimodal en naturaleza, debido a que en casi todos los estados de dolor participan diversos mediadores, vías de señalización y mecanismos moleculares. Por consiguiente, las terapias monomodales no consiguen proporcionar un alivio completo del dolor. En la actualidad, la combinación de terapias existentes es una práctica clínica habitual y se están realizando numerosos esfuerzos centrados en evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en ensayos clínicos [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J. Pain* 12, 157-166 (2011)]. Por ende, se necesitan con urgencia agentes terapéuticos innovadores para satisfacer esta necesidad médica no cubierta.

25

30

Tal como se ha mencionado previamente, los opioides se encuentran entre los analgésicos más potentes pero también son responsables de diversos efectos secundarios los cuales limitan considerablemente su uso.

Por lo tanto, se sigue necesitando descubrir compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor, que sean eficaces y además presenten la selectividad deseada, y que tengan unas propiedades de "accesibilidad farmacológica" buenas, es decir, unas buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, metabolismo y excreción.

Así pues, el problema técnico se puede formular por lo tanto como el descubrimiento de compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor.

En vista de los resultados existentes de las terapias y prácticas clínicas disponibles en la actualidad, la presente invención ofrece una solución al combinar en un solo compuesto la unión a dos receptores diferentes relevantes para el tratamiento del dolor. Esto se consigue principalmente proporcionando los compuestos de acuerdo con la invención que se unen tanto al receptor opioide μ como al receptor σ_1 .

COMPENDIO DE LA INVENCION

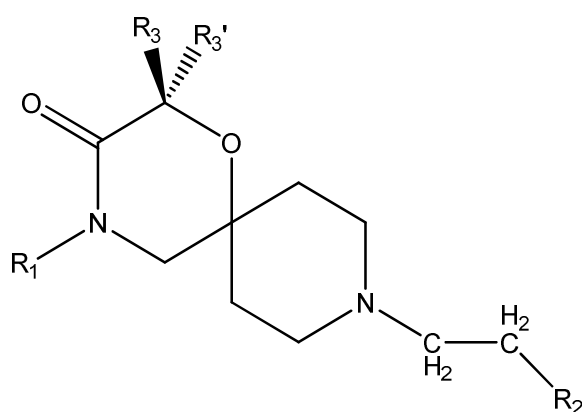
En esta invención, se identificó una familia de derivados de diazaspiro undecano estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , es una realización muy

preferida que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

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



(I)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' son como se definen a continuación en la descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a una familia de derivados de diazaspironodecano estructuralmente diferentes que presentan una actividad farmacológica dual frente tanto al receptor sigma (σ) como al receptor opioide μ y, por lo tanto, se resuelve el problema anterior de identificación de tratamientos del dolor mejorados o alternativos proporcionando tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor σ_1 y al receptor opioide μ para su uso en el tratamiento del dolor.

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

El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema en el que se basa la presente invención se puede resolver utilizando un método analgésico equilibrado multimodal en el que se combinan dos actividades sinérgicas diferentes en un único fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen a MOR y al receptor σ_1), de este modo se incrementa la analgesia opioide a través de la activación de σ_1 sin incrementar los efectos secundarios no deseables. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor σ_1 , de modo que el componente de unión al receptor σ_1 actúe como adyuvante intrínseco del componente de unión a MOR.

Esta solución ofrecía la ventaja de que los dos mecanismos se complementen el uno al otro con el fin de tratar el dolor y el dolor crónico utilizando dosis necesarias menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero evitando los eventos adversos de los agonistas del receptor opioide μ .

Un compuesto dual que es capaz de unirse tanto al receptor opioide μ como el receptor σ_1 presenta un potencial terapéutico

muy valioso ya que se obtiene una analgesia excepcional (incrementada en comparación con la potencia del componente opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (un mayor margen de seguridad en comparación con el del componente opioide solo) frente a las terapias opioides existentes.

Convenientemente, los componentes duales de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 y agonismo de MOR. Cabe destacar, sin embargo, que ambas funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen según su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto dual se deben tener en cuenta dentro de un margen relativamente amplio.

Un antagonista de uno de los receptores nombrados bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

Un agonista de uno de los receptores nombrados incrementa la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas totales o agonistas parciales.

Además, los dos mecanismos se complementan el uno al otro ya que los agonistas de MOR solamente son marginalmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 presentan efectos excepcionales en modelos de dolor neuropático preclínicos. Así

pues, el componente del receptor σ_1 aporta acciones analgésicas excepcionales en el dolor resistente a opioides. Por último, el método dual presenta ventajas claras frente a los agonistas de MOR en el tratamiento del dolor crónico, ya que se necesitarían dosis menores y mejor toleradas basándose en el fomento de la analgesia pero no de los eventos adversos de los agonistas de MOR.

Otra ventaja del uso de ligandos múltiples diseñados es un menor riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas en comparación con los cócteles o fármacos multicomponente, lo cual supone que las propiedades farmacocinéticas sean más simples y que se produzca menos variabilidad entre los pacientes. Además, este método puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y aumentar la aplicación terapéutica en lo que respecta a los fármacos monomecanísticos al hacer frente a etiologías más complejas. También se contempla como un modo para mejorar el producto de I+D obtenido utilizando el método de “un fármaco-una diana”, que ha sido cuestionado durante los últimos años [Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. *J. Med. Chem*, 56, 1197-1210 (2013)].

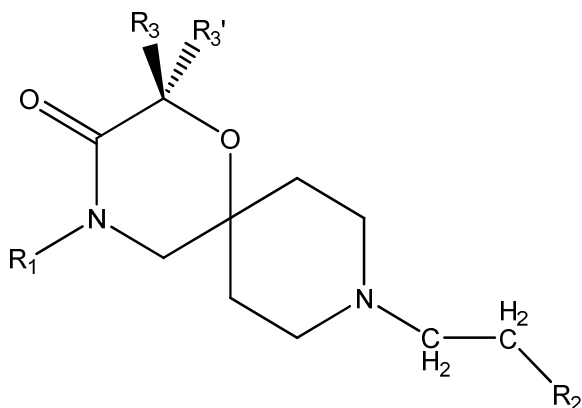
También se ha descubierto sorprendentemente que la afinidad por el receptor μ -opioide de los derivados de 1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano descritos en el presente documento depende fuertemente de la naturaleza concreta de los sustituyentes situados en la posición R_3 de la Fórmula (I) y de su configuración espacial concreta.

Se ha descubierto sorprendentemente que la afinidad de enlace por el receptor μ -opioide se encuentra predominantemente en el sustituyente R_3 (distinto de hidrógeno) que ocupa la configuración espacial que se muestra en la Fórmula (I), independientemente de que R_3 y R_3' sean los mismos sustituyentes, sustituyentes diferentes (lo que conduce a un centro quiral) o que formen un grupo cicloalquilo. Cuando R_3 es hidrógeno, la unión al receptor μ -opioide es mucho más débil.

La afinidad por el receptor σ_1 se mantiene en lo fundamental, pero se ve afectada en una extensión menor por la configuración espacial de los radicales situados en la posición R_3 o R_3' .

Los isómeros ópticos se han obtenido mediante métodos enantioselectivos convenientes o mediante separación HPLC quiral o cristalización fraccionada de las sales diastereoméricas de las correspondientes mezclas racémicas.

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



(I)

donde

R_1 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido;

R_2 es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido

R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, arilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo C_{4-7} sustituido o no sustituido;

$R_{3'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o alquinilo C_{2-6} no sustituido,

como alternativa, R_3 y $R_{3'}$ tomados conjuntamente (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

$R_{4'''}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o -Boc;

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

preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5

10

Se debe tener en cuenta que "o una de sus sales correspondientes" también significa "o una de sus sales farmacéuticamente aceptables correspondiente". Esto también aplica a las realizaciones que se describen debajo y a los usos de la "sal" que es de esta forma equivalente a una "sal farmacéuticamente aceptable".

15

En una realización particular, se excluyen uno o más de los siguientes compuestos:

20

- 2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o

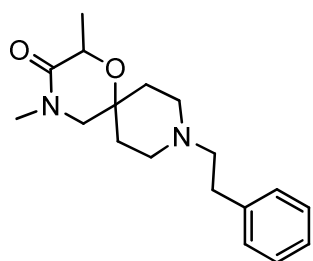
- 2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o

25

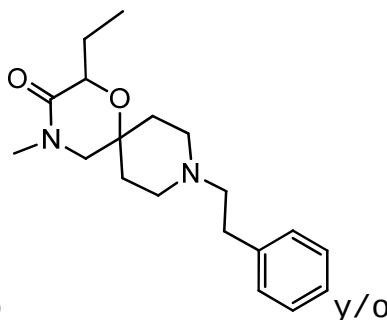
- 2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o

- 2-butil-4-etil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

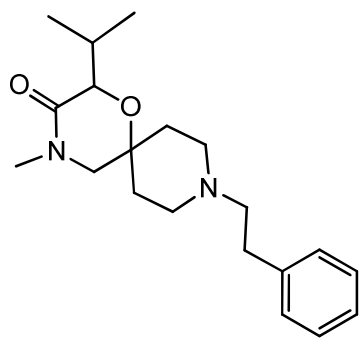
30



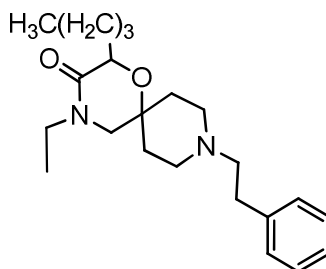
y/o



y/o



y/o



En una realización particular, esta exclusión se refiere únicamente a la forma racémica respectiva de este o estos compuestos anteriores.

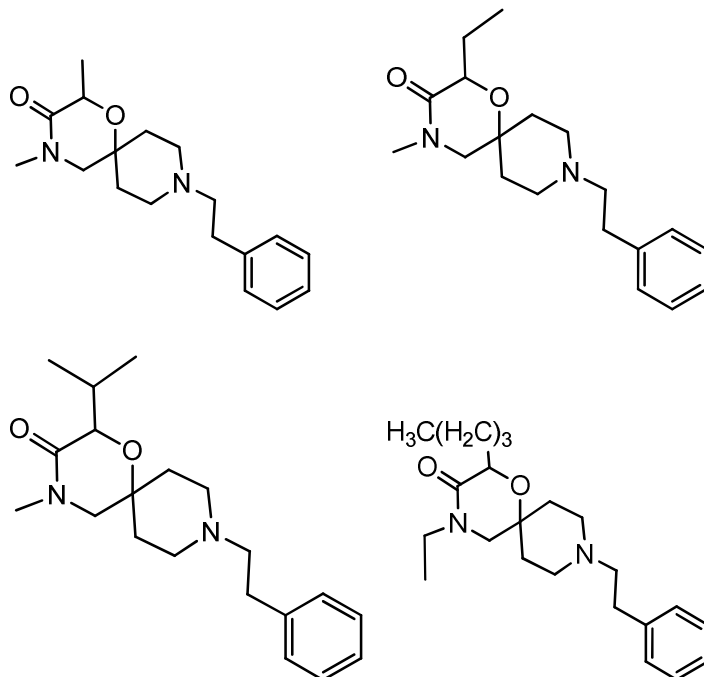
En una realización particular, se excluyen todos estos 4 compuestos anteriores.

En una realización particular, esta exclusión también incluye todas las sales de HCl de estos compuestos anteriores o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Algunos compuestos de la técnica (US 4353900A) han sido indentificados que no son parte de la presente invención debido a que, como compuestos racénicos, carecen de información sobre la conformación espacial del grupo correspondiente a R_3 en la Fórmula (I). Estos compuestos responden a los siguientes nombres y a las siguientes fórmulas:

- 2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

- 2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 2-butil-4-etil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona



En otra realización particular, la condición aplica especialmente para un compuesto conforme con la Fórmula I que si R_2 es un fenilo no sustituido, R_3' es hidrógeno y R_3 es alquilo C_{1-4} , entonces R_1 puede no ser alquilo C_{1-2} .

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, p. ej., $-CH_3$ y $-CH_2-CH_3$. En estos radicales, alquilo C_{1-2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4, o C5, alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1-7} representa alquilo

C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo 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 están sustituidos también CHF₂, CF₃ o CH₂OH, etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "alquilo" se refiere a alquilo C₁₋₈ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere a alquilo C₁₋₆ como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo o butilo.

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

Se sobreentiende que el término "alquinilo" se refiere a hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces.

Abarca grupos tales como, por ejemplo, $-C\equiv C-CH_3$ (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquinilo" se refiere a alquinilo C_{2-10} o alquinilo C_{2-8} como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquinilo C_{2-6} como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquinilo C_{2-4} como etino, propino, butino, pentino o hexino.

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

6 como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

5 En relación con alquilo, alquenilo, alquinilo y O-alquilo, -a menos que se defina de otro modo- se sobreentiende que en el contexto de esta invención el término "sustituido" se refiere al reemplazo de al menos un radical de hidrógeno en un
 10 átomo de carbono por halógeno (F, Cl, I, Br), $\text{NR}_4\text{R}_4'''$, SR_4 , $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, OR_4 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{CN}$, haloalquilo, haloalcoxi u -Oalquilo C_{1-4} que no está sustituido o está sustituido con uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_4 , R_4' , R_4'' y
 15 R_4''' como se han definido anteriormente, y en el caso en que dos radicales R_1 a R_4''' diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes. Es posible que haya más de un reemplazo
 20 en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen tres hidrógenos en el mismo átomo de carbono, como en el caso de CF_3 , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej., $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Cuando están presentes simultáneamente diferentes
 25 radiales R_1 a R_4''' en la Fórmula I a I'' pueden ser idénticos o diferentes.

30 Preferentemente en relación con alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención en que cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo que se sustituye por uno o más halógenos (F, Cl, I, Br), $-\text{OR}_4$, $-\text{CN}$, haloalquilo o -Oalquilo C_{1-4} está insustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), donde R_4 , R_4' , R_4'' y R_4''' son según se definió

anteriormente, y en donde cuando los radicales R_1 a R_4 '''' diferentes están simultáneamente presentes en las Fórmulas I a I'' pueden ser idénticos o diferentes.

5

10

15

Preferentemente en relación con alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención en que cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo que se sustituye por uno o más halógenos (F, Cl, I, Br), $-OR_4$, $-CN$ o haloalquilo son según se definió anteriormente, y en donde cuando los radicales R_1 a R_4 '''' diferentes están simultáneamente presentes en las Fórmulas I a I'' pueden ser idénticos o diferentes.

20

25

Más preferentemente en conexión con alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo, sustituido se sobreentiende en el contexto de esta invención que cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo u O-alquilo que se sustituye por uno o más de halógeno (F, Cl, I, Br), $-CN$ o haloalquilo.

30

Más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono es posible con los mismos sustituyentes o con sustituyentes diferentes. Esto incluye por ejemplo 3 hidrógenos reemplazados en el mismo átomo C, como en el caso de CF_3 , o en lugares diferentes de la misma molécula, como en el caso de p. ej., $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo significa un alquilo que está sustituido una o varias veces por un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, por ejemplo $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHCl_2$, $-CHF_2$, $-CCl_3$, $-CF_3$ y $-CH_2-CHCl_2$. En el contexto de esta invención,

se sobreentiende que haloalquilo significa preferentemente 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 tanto, preferentemente, metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos preferidos incluyen -CH₂Cl, -CH₂F, -CHCl₂, -CHF₂, y -CF₃.

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

Se sobreentiende que el término "arilo" se refiere a sistemas anulares con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en solamente uno de los anillos. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, en particular los radicales 9H-fluorenilo o antracenilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término "arilo" se refiere a fenilo, naftilo o antracenilo, preferentemente se refiere a fenilo.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que el término "alquil-arilo" se refiere a un grupo arilo (véase lo anterior) que está conectado a otro átomo a través de 1-4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente, alquil-arilo se refiere a bencilo. Así, p. ej., alquilarilo C₄₋₇ significa que un número combinado de átomos C en el grupo arilo y en los grupos 1 a 4 (-CH₂-) con el que se conecta el arilo a otro átomo está entre 4 y 7.

En el contexto de esta invención alquilheterociclilo se sobreentiende como que significa un grupo heterociclilo (ver debajo) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente alquilheterociclilo es -CH₂-piridina. Así, p. ej. alquilheterociclilo C₄₋₇ hace referencia a que el número combinado de átomos C en el grupo heterociclilo y en los grupos 1 a 4 (-CH₂-) con los que se conecta el heterociclilo a otro átomo está entre 4 y 7.

En el contexto de esta invención alquilocicloalquilo se sobreentiende como que significa un grupo cicloalquilo (ver arriba) conectado a otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH₂-). Más preferentemente alquilocicloalquilo es -CH₂-ciclopropilo. Así, p. ej. alquilocicloalquilo C₄₋₇ hace referencia a que el número combinado de átomos C en el grupo cicloalquilo y en los grupos 1 a 4 (-CH₂-) con los que se conecta el cicloalquilo a otro átomo está entre 4 y 7.

En un sentido más general, un radical o grupo heterociclilo se refiere a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno

y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces. Los ejemplos incluyen heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina. Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "heterociclilo" se define como un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Los ejemplos preferidos incluyen imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, indeno, 2,3-dihidroindeno, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolino, indolino, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazino, pirrolo[2,3b]piridino, quinolino, isoquinolino, ftalazino, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolino, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidino, pirazol, tiofeno, indol, bencimidazol, pirrolo[2,3b]piridino, benzoxazol, oxopirrolidino, pirimidina.

En un sentido más específico, un radical o grupo heterociclilo (también denominado de aquí en adelante heterociclilo) se sobreentiende que hace referencia a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o no saturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico puede también sustituirse una o varias veces.

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

Los subgrupos dentro de los heterociclilos según se entiende en la presente incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- El heteroarilo (es equivalente a los radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o dos anillos de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el

anillo, más preferentemente se selecciona a partir 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 anular heterocíclico de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo, donde este anillo o estos anillos no es o no son aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos, donde este anillo o dos anillos no es o no son aromáticos, contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona a partir de oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina y pirrolidina.

Preferentemente en el contexto de esta invención heterociclilo se define como un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un

anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que está formado por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

5 Ejemplos preferidos de heterociclicos incluyen oxazepan, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, 10 tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol 15 oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofeno, 20 indol, bencimidazol, pirrolo[2,3b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepan y pirrolidina.

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

30 En conexión con los heterociclicos aromáticos (heteroarilos), heterociclicos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema anular entra dentro de dos o más de las definiciones de ciclos anteriores en forma simultánea, entonces el sistema anular se define primero como un heterociclilo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no

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

Preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico.

Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico.

Preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico.

Preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico.

En relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende que el término "sustituido" - a menos que se defina de otro modo - se refiere a la sustitución del sistema anular del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con R_4 , $-OR_4$, halógeno, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-CN$, haloalquilo, -haloalcoxi, $-NR_4R_4'''$, $-NO_2$, $-NR_4C(O)R_4'$, $-NR_4SO_2R_4'$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)NR_4R_4'$, $-NR_4C(O)NR_4'R_4''$, $-S(O)_2NR_4R_4'$, $-NR_4S(O)_2NR_4'R_4''$; NR_xR_y , siendo R_x y R_y independientemente bien hidrógeno o bien un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -O-alquilo C_{1-6} (alcoxi) saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un -S-alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -

C(O)-alquil C₁₋₆- saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un grupo -C(O)-O-alquilo C₁₋₆- saturado o insaturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo R₄, R_{4'}, R_{4''} y R_{4'''} como se han definido anteriormente, y en el caso en que radicales R₁ a R_{4'''} diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término sustituido se refiere a que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido está sustituido por uno o más de -OR₄, halógeno, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR₄R_{4'''}, -NO₂, -NR₄C(O)R_{4'}, -C(O)OR₄, -C(O)NR₄R_{4'}, -NR₄C(O)NR_{4'}R_{4''}, -S(O)₂NR₄R_{4'}, -O alquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -alquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R₄, R_{4'}, R_{4''} y R_{4'''} como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R₁ a R_{4'''} diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Aún más preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término

sustituido se refiere a que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido está sustituido por uno o más de -OR₄, halógeno, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR₄R_{4'''},
 5 -NO₂, -NR₄C(O)R_{4'}, -C(O)NR₄R_{4'}, -NR₄C(O)NR_{4'}R_{4''}, -S(O)₂NR₄R_{4'}, -
 Oalquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -alquilo C₁₋₄ que está
 no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F,
 10 Cl, I, Br), siendo R₄, R_{4'}, R_{4''} y R_{4'''} como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R₁ a R_{4'''} diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Aún más preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término sustituido se refiere a que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido está sustituido por uno o
 20 más de -R_{4'''}, -OR_{4'''}, halógeno, =O, -OCH₂CH₂OH, -SR_{4'''}, -S(O)R_{4'''}, -S(O)₂R_{4'''}, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR_{4'''}R_{4'''}, -NO₂, -NR_{4'''}C(O)R_{4'''}, -NR_{4'''}SO₂R_{4'''}, -C(O)OR_{4'''}, -C(O)NR_{4'''}R_{4'''}, -NR_{4'''}C(O)NR_{4'''}R_{4'''}, -S(O)₂NR_{4'''}R_{4'''}, -NR_{4'''}S(O)₂NR_{4'''}R_{4'''}, -O
 25 alquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o alquilo C₁₋₄ que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F, Cl, I, Br) siendo R₄, R_{4'}, R_{4''} y R_{4'''} como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R₁ a R_{4'''} diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Aún más preferentemente en relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), el término sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido, está sustituido por uno o más de $-R_4'''$, halógeno, $-SR_4'''$, $-CN$, haloalquilo, $-NR_4'''R_4'''$, $-O$ alquilo C_{1-4} que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F , Cl , I , Br), $-CN$, o $-alquilo$ C_{1-4} que está no sustituido o sustituido por uno o más de OH o halógeno (F , Cl , I , Br), siendo R_4 , R_4' , R_4'' y R_4''' como se han definido anteriormente, y en el caso en que radicales R_1 a R_4'''' diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Aún más preferentemente en relación con arilo (incluido alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se sobreentiende en el contexto de esta invención que el término sustituido se refiere a que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido está sustituido por uno o más de $-OR_4'''$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, $-haloalcoxi$, $-O$ alquilo C_{1-4} que está no sustituido o sustituido con uno o más de OH o halógeno (F , Cl , I , Br), $-CN$, o $-alquilo$ C_{1-4} que está no sustituido o sustituido con uno o más de OH o halógeno (F , Cl , I , Br), siendo R_4 , R_4' , R_4'' y R_4''' como se han definido anteriormente, y en el caso que radicales R_1 a R_4'''' diferentes estén presentes simultáneamente en las Fórmulas I a I'', estos pueden ser iguales o diferentes.

Además de las sustituciones antemencionadas, en conexión con cicloalquilo, o heterociclilo específicamente heterocicllilo no aromático, sustituido también se entiende, a menos que se indique lo contrario, como que hace referencia a la sustitución del sistema anular del cicloalquilo o, heterociclilo no aromático con  o =0.

El término "grupo de partida" hace referencia a un fragmento molecular que se aparta de un par de electrones en el clivaje de enlace heterolítico. Los grupos de partida pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos de partida aniónicos comunes son haluros tales como Cl-, Br-, y I- y ésteres de sulfonato, tales como tosilato (TsO-) o mesilato.

Se debe sobreentender que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo utilizado de acuerdo con la invención en la que asume una forma iónica o está cargado y está acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en solución. Este término también incluye complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos a través de interacciones iónicas.

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

Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención - normalmente un ácido (desprotonado) - como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente - especialmente si se utiliza en humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas y también aquellas con NH_4 , pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

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

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

5

10

15

20

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

25

30

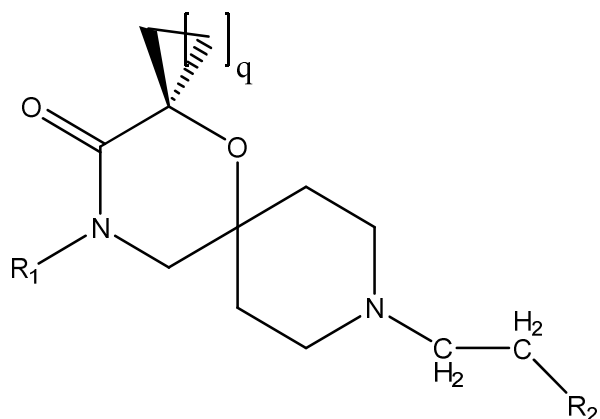
Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármacos" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos Derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales Derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes Derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con

ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

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

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

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



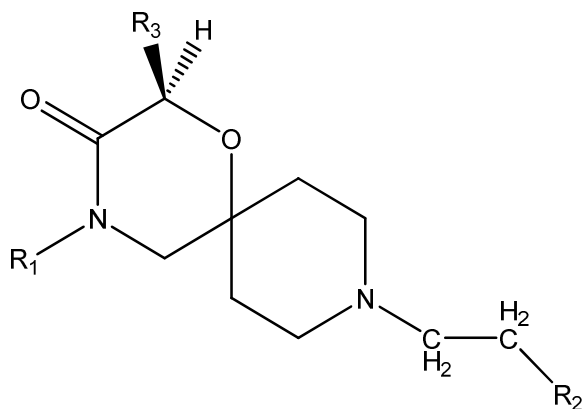
(I')

donde q es 1, 2, 3 o 4,

donde R_1 y R_2 son como ya se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I);

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

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



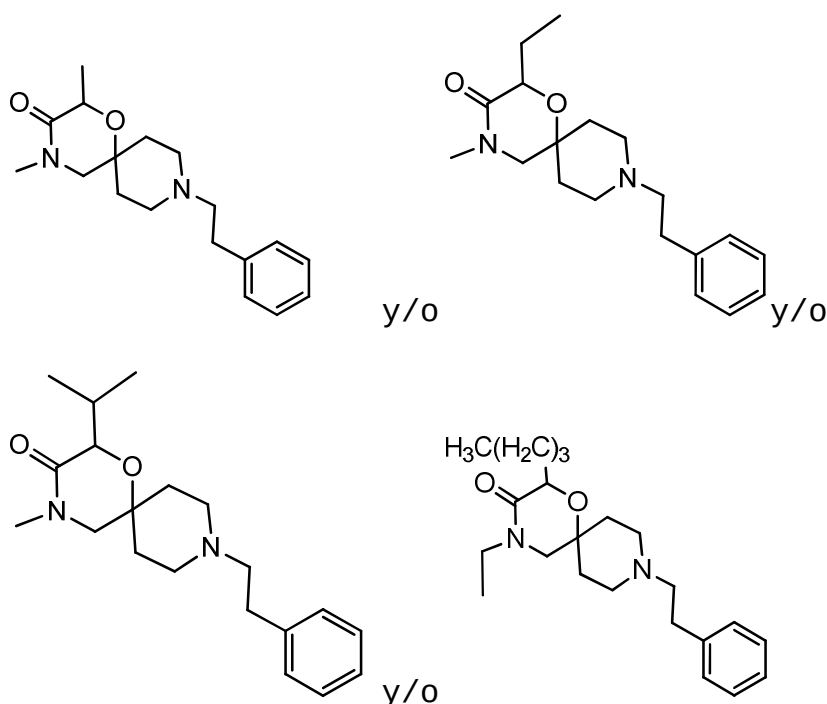
(I'')

donde R_1 , R_2 y R_3 son como ya se han definido
anteriormente con un compuesto de fórmula (I);

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

En una realización particular uno o más de los siguientes
compuestos están excluidos:

- 2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-
diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o
- 2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-
diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o
- 2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-
diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y/o
- 2-butil-4-etil-9-fenetil-1-oxa-4,9-
diazaspiro[5.5]undecan-3-ona



En una realización particular, esta exclusión solamente hace referencia a la forma racémica respectiva de este compuesto o estos compuestos antemencionados.

5

En una realización particular, todos estos 4 compuestos anteriores se excluyen.

10

En otra realización particular, la condición aplica para un compuesto conforme con la Fórmula I'' de que si R₂ es fenilo no sustituido y R₃ es alquiloC₁₋₄, entonces R₁ puede no ser alquilo C₁₋₂.

15

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'' es un compuesto donde

20

R₁ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ no sustituido;

25

R₂ es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido;

30

R₃, para la Fórmula I o I'', es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ no sustituido, alquilarilo C₄₋₇ no sustituido, arilo C₃₋₆ no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ no sustituido o alquilheterociclilo C₄₋₇ no sustituido;

R₃, para la Fórmula I, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o alquino C₂₋₆ no sustituido;

de manera alternativa, R_3 y $R_{3'}$ tomados junto (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido;

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o alquinilo C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido;

y

$R_{4'''}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o -Boc;

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

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

donde q es 1;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_1 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_2 es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, arilo C_{3-6} sustituido o no

sustituido, heterociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_{3'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o alquinilo C₂₋₆ no sustituido,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I el compuesto es un compuesto en el que

R₃ y R_{3'} tomados junto (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I',
5 o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₄, R₄' y R₄'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no
10 sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ 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,
15 preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I',
20 o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₄''' es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o -Boc;
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,
30 preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I',
o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₁ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ 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
10 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

20 R₂ es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico 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
25 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I'', el compuesto es un compuesto en el que

 R₃ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ no sustituido, alquilarilo C₄₋₇ no sustituido, arilo C₃₋₆ no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ no sustituido o alquilheterociclilo C₄₋₇ no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I el compuesto es un compuesto en el que

$R_{3'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o alquinilo C_{2-6} no sustituido,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I el compuesto es un compuesto en el que

R_3 y $R_{3'}$ tomados junto (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

5 R₄, R₄' y R₄'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o alquinilo C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ 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
15 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

25 R₄''' es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o -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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I', el compuesto es un compuesto donde

q es 1, 2, 3 o 4

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

en R_1 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

el alquilo es alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo o butilo;

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

y/o

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

y/o

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

y/o

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C_{3-6} es ciclopropilo;

y/o

en R_2 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

el arilo es fenilo;

y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de un
 5 anillo saturado o insaturado que contiene uno o más
 heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o
 azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona entre
 imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina,
 10 piperidina, piperazina, tiazol, tetrahidropirano, morfolina,
 furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, pirrol, pirazina,
 oxipirrolidina, pirimidina, preferentemente el heterociclo es
 piridina o tiazol;

15 y/o

en R₃, para la Fórmula I o I'', tal como se ha definido
 en cualquiera de las realizaciones anteriores,

20 el alquilo es alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo o
 butilo;

el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente a partir de
 metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, o
 25 2-metilpropilo, preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo,
 etilo, isopropilo,

y/o

30 el alquenilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir
 de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquinilo C₂₋₆ como etino, propino, butino, pentino o
 hexino; preferentemente propino;

y/o

el arilo es fenilo;

y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de
 uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales

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

y/o

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir
 de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

en R₃, para la Fórmula I tal como se ha definido en
 cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

el alquenilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir
 de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

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

y/o

en R_3 y $R_{3'}$ para la Fórmula I tomados junto (con el átomo de C de conexión) y que forman un cicloalquilo como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C_{3-6} es ciclopropilo o ciclopentilo;

y/o

en R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

en $R_{4'''}$ tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

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

y/o

5 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o 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 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I',
20 o I'', el compuesto es un compuesto en el que

en R_1 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

25 el alquilo es alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo o butilo;

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

y/o

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

y/o

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

y/o

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo;

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

15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

 en R₂ tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

 el arilo es fenilo;

 y/o

 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de un
25 anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina,
30 piperidina, piperazina, tiazol, tetrahidropirano, morfolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, pirrol, pirazina, oxipirrolidina, pirimidina, preferentemente el heterociclo es piridina o tiazol;

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

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

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I'', el compuesto es un compuesto en el que

10 en R₃ tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

 el alquilo es alquilo C₁₋₄ como metilo, etilo, propilo o butilo;

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

20 y/o

 el alquenilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

 y/o

25 el alquinilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino; preferentemente propino;

 y/o

30 el arilo es fenilo;

 y/o

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

constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzooxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina,

y/o

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I el compuesto es un compuesto en el que

en R_{3'}, tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquínilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

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

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

 en R₃ y R_{3'} tomados junto (con el átomo de C de conexión)
20 y que forman un cicloalquilo como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

 el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
25 preferentemente el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo o ciclopentilo;

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

 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

en R_4 , R_4' y R_4'' tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

y/o

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

y/o

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

en R_4''' tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores,

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

y/o

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

y/o

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

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

15 En una realización preferida

R_1 es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido o
20 ciclopropilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_1 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

25 En otra realización preferida, R_2 es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o tiazol sustituido o no sustituido.

En una realización muy preferida

30 R_3 es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o $-CH_2CH_2OH$, preferentemente R_3 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido, propino no sustituido, bencilo no sustituido, o $-CH_2CH_2OH$.

En una realización preferida

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

5 En otra realización preferida

R_3 es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido
10 o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mientras que $R_{3'}$ es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o etilo sustituido o no sustituido.

15 En otra realización preferida

R_3 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido, propino no sustituido, bencilo no sustituido o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mientras que $R_{3'}$ es hidrógeno, metilo
20 no sustituido o etilo no sustituido.

En una realización preferida

R_3 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido, bencilo no sustituido, propino no sustituido o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ mientras que $R_{3'}$ es hidrógeno.
25

En otra realización preferida

R_3 es metilo sustituido o no sustituido, mientras que $R_{3'}$
30 es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_3 es metilo no sustituido mientras que $R_{3'}$ es metilo no sustituido.

En otra realización preferida

R_3 es etilo sustituido o no sustituido mientras $R_{3'}$ es etilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_3 es etilo no sustituido mientras $R_{3'}$ es etilo no sustituido.

En otra realización preferida

R_3 es propino sustituido o no sustituido mientras $R_{3'}$ es hidrógeno, preferentemente R_3 es propino no sustituido mientras $R_{3'}$ es hidrógeno.

5

En otra realización preferida

R_3 es bencilo sustituido o no sustituido mientras $R_{3'}$ es hidrógeno, preferentemente R_3 es bencilo no sustituido mientras $R_{3'}$ es hidrógeno.

10

En otra realización preferida

R_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mientras $R_{3'}$ es hidrógeno

En otra realización preferida

15

R_3 y $R_{3'}$ tomados junto (con el átomo de C de conexión) son ciclopropilo sustituido o no sustituido o ciclopentilo sustituido o no sustituido, preferentemente R_3 y $R_{3'}$ tomados junto (con el átomo de C de conexión) es ciclopropilo no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

20

En una realización preferida

25

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida

30

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ son hidrógeno o metilo no sustituido.

En otra realización preferida

$R_{4'''}$ es hidrógeno o $-\text{Boc}$.

En otra realización preferida

$R_{4''''}$ es metilo no sustituido.

En una realización preferida particular

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, mientras $R_{4''}$ es hidrógeno o $-\text{Boc}$.

En una realización particularmente preferida

R_4 , R_4' y R_4'' son hidrógeno o metilo no sustituido,
 5 mientras que R_4''' es hidrógeno o -Boc.

En otra realización particularmente preferida

q es 1.

10 En una realización de la invención en el compuesto de las
 fórmulas generales I, I', y I''

el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo.

15 En una realización muy preferida de la invención, en el
 compuesto de acuerdo con las fórmulas generales I, I', y I''

el halógeno es flúor o cloro.

20 En una realización de la invención en el compuesto de las
 fórmulas generales I, I', y I'''

el haloalquilo es -CF₃.

En otra realización de la invención en el compuesto de
 las fórmulas generales I, I', y I''

25 el haloalcoxi es -OCF₃.

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo
 con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I',
 o I''', el compuesto es un compuesto en el que

R_1 es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo
 C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no
 sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido,
 alquilcicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido,

donde el cicloalquilo en R_1 si está sustituido (también
 en alquilcicloalquilo) está sustituido con sustituyentes
 seleccionados entre - R_4''' , halógeno, -SR_{4'''}, -CN, haloalquilo, -
 NR_{4'''}R_{4'''},

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₁ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido,

donde el alquilo, alquenilo y alquinilo en R₁ si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₂ es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido,

donde el arilo, o heterociclilo en R₂ si están sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre -R₄, -OR₄, halógeno, =O, -OCH₂CH₂OH, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR₄R_{4'''}, -NO₂, -NR₄C(O)R_{4'}, -

$\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_4'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_4''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'\text{R}_4''$,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_2 es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido,

donde el arilo, o heterociclilo en R_2 si están sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-\text{R}_4'''$, $-\text{OR}_4'''$, halógeno, $=\text{O}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SR}_4'''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4'''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4'''$, $-\text{CN}$, haloalquilo, $-\text{haloalcoxi}$, $-\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_4'''\text{C}(\text{O})\text{R}_4'''$, $-\text{NR}_4'''\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$, $-\text{NR}_4'''\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$, $-\text{NR}_4'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo

C₄₋₇ sustituido o no sustituido, arilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido;

5 donde el arilo, heterociclilo o cicloalquilo en R₃ si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre -R₄, -OR₄, halógeno, =O, -OCH₂CH₂OH, -SR₄,
 10 -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR₄R_{4'''}, -NO₂, -NR₄C(O)R_{4'}, -NR₄SO₂R_{4'}, -C(O)OR₄, -C(O)NR₄R_{4'}, -NR₄C(O)NR_{4'}R_{4''}, -S(O)₂NR₄R_{4'}, -NR₄S(O)₂NR_{4'}R_{4''},

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
 20 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I'',
 25 el compuesto es un compuesto en el que

30 R₃ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, alquilarilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, arilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido;

 donde el arilo, heterociclilo o cicloalquilo en R₃ si están sustituidos (también en alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre -R_{4'''}, -OR_{4'''}, halógeno, =O, -OCH₂CH₂OH, -SR_{4'''}, -S(O)R_{4'''}, -S(O)₂R_{4'''}, -CN, haloalquil, -haloalcoxi, -

$\text{NR}_4'''\text{R}_4''', -\text{NO}_2, -\text{NR}_4'''\text{C}(\text{O})\text{R}_4''', -\text{NR}_4'''\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4''', -\text{C}(\text{O})\text{OR}_4''', -$
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'''\text{R}_4''', -\text{NR}_4'''\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'''\text{R}_4''', -\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'''\text{R}_4''', -$
 $\text{NR}_4'''\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'''\text{R}_4'''$

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
 10 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo
 con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I",
 el compuesto es un compuesto en el que

20 R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo
 C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no
 sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido,
 alquilocicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo
 C_{4-7} sustituido o no sustituido, arilo C_{3-6} sustituido o no
 sustituido, heterociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o
 25 alquilheterociclilo C_{4-7} sustituido o no sustituido;

y donde el alquilo, alquenilo y alquinilo en R_3 si están
 sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados
 entre $-\text{OR}_4$, halógeno, $-\text{CN}$, haloalquilo;

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo
 con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I o I"
 el compuesto es un compuesto en el que

R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, arilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido o alquilheterociclilo C_{4-7} sustituido o no sustituido;

y donde el alquilo, alquenilo y alquinilo en R_3 si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-OR_4'''$, halógeno, $-CN$, haloalquilo;

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

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

R_3 y R_3' tomados junto (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

donde el cicloalquilo de R_3 y R_3' tomados conjuntamente si están sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-R_4$, $-OR_4$, halógeno, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-CN$, haloalquilo, $-haloalcoxi$, $-NR_4R_4'''$, $-NO_2$, $-NR_4C(O)R_4'$, $-NR_4SO_2R_4'$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)NR_4R_4'$, $-NR_4C(O)NR_4'R_4''$, $-S(O)_2NR_4R_4'$, $-NR_4S(O)_2NR_4'R_4''$

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

preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I, el compuesto es un compuesto en el que

10 R_3 y $R_{3'}$ tomados junto (con el átomo de C de conexión) pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

donde el cicloalquilo de R_3 y $R_{3'}$ tomados conjuntamente si están sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $R_{4''''}$, $-OR_{4''''}$, halógeno, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SR_{4''''}$, $-S(O)R_{4''''}$, $-S(O)_2R_{4''''}$, $-CN$, haloalquilo, $-haloalcoxi$, $-NR_{4''''}R_{4''''}$, $-NO_2$, $-NR_{4''''}C(O)R_{4''''}$, $-NR_{4''''}S(O)_2R_{4''''}$, $-C(O)OR_{4''''}$, $-C(O)NR_{4''''}R_{4''''}$, $-NR_{4''''}C(O)NR_{4''''}R_{4''''}$, $-S(O)_2NR_{4''''}R_{4''''}$, $-NR_{4''''}S(O)_2NR_{4''''}R_{4''''}$

15
20

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

25

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

donde el cicloalquilo en R_4 , $R_{4'}$ o $R_{4''}$ si están sustituidos están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-R_{4''''}$, halógeno, $-SR_{4''''}$, $-CN$, haloalquilo, $-NR_{4''''}R_{4''''}$,

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

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con las fórmulas generales I, I', o I'', el compuesto es un compuesto en el que

R₄, R₄' y R₄'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

donde el alquilo, alquenilo y alquinilo en R₄, R₄' o R₄'' si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo;

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

En una realización adicionalmente preferida, los compuestos de la fórmula general I se seleccionan entre

Ej.	Nombre químico
1	12-etil-8-{2-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
2	12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
3	12-etil-8-[2-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

5

10

15

20

25

30

4	12-etil-8-{2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
5	8-[2-(3-cloropiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
6	8-[2-(6-aminopiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
7	12-etil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
8	12-isopropil-8-fenetil-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
9	diclorhidrato de 12-isopropil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
10	12-etil 8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
11	(R)-2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
12	12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
13	12-etil-8-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
14	12-etil-8-[2-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8- il}etil)benceno-1-sulfonamida
16	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8- il}etil)-N-metilbenceno-1-sulfonamida
17	12-etil-8-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}-4- oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
18	(R)-4-etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9- diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
19	12-etil-8-(3-nitrofenetil)-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

5	20	12-etil-8-(3-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	21	(4-(2-(12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)thiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
	22	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzoato de metilo
10	23	12-etil-8-[2-(piridin-4-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	24	12-etil-8-[2-(piridin-3-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	25	12-etil-8-(4-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	26	12-etil-8-(2-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
20	27	3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzonitrilo
	28	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)- N,N-dimetilbenzamida
25	29	8-[2-fluorofenetil]-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	30	8-[2-fluorofenetil]-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	31	(R)-2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	32	(R)-4-etil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	33	(R)-2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	34	(R)-9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	35	(R)-4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

5	36	(R)-4-isopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	37	(R)-9-(2-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	38	(R)-9-(3-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
10	39	(R)-9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	40	(R)-4-ciclopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
15	41	(R)-4-ciclopropil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	42	(R)-4-etil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20	43	clorhidrato de 8-(3-fluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	44	(R)-2,4-dimetil-9-(3-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
25	45	(R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	46	(R)-9-(2-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
30	47	(R)-9-(3-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	48	(R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	49	(R)-9-(2,6-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	50	(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	51	(R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

5

10

15

20

25

30

52	(<i>R</i>)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
53	(<i>R</i>)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
54	2,2,4-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
55	12-metil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
56	8-(3-aminofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
57	<i>N</i> -[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]acetamida
58	[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]urea
59	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)- <i>N</i> -metilbenzamida
60	12-etil-8-(2-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
61	12-etil-8-(3-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
62	clorhidrato de 12-etil-8-(4-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
63	8-[2-(2-aminotiazol-4-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

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

En otra realización adicionalmente preferida, los compuestos de la fórmula general I se seleccionan entre

	Ej	Nombre químico
5	1	12-etil-8-{2-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	2	12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
10	3	12-etil-8-[2-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	4	12-etil-8-{2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	5	8-[2-(3-cloropiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	6	8-[2-(6-aminopiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
20	7	12-etil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	8	12-isopropil-8-fenetil-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25	9	diclorhidrato de 12-isopropil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	10	12-etil 8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	11	(R)-2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	12	12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	13	12-etil-8-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	14	12-etil-8-[2-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	15	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12- diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8- il}etil)benceno-1-sulfonamida

5

10

15

20

25

30

16	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N-metilbenceno-1-sulfonamida
17	12-etil-8-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
18	(R)-4-etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
19	12-etil-8-(3-nitrofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
20	12-etil-8-(3-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
21	(4-(2-(12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)thiazol-2-il)carbamato de terc-butilo
22	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzoato de metilo
23	12-etil-8-[2-(piridin-4-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
24	12-etil-8-[2-(piridin-3-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25	12-etil-8-(4-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
26	12-etil-8-(2-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
27	3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzonitrilo
28	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N,N-dimetilbenzamida
29	8-[2-fluorofenetil]-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	8-[2-fluorofenetil]-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

5	31	(<i>R</i>)-2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	32	(<i>R</i>)-4-etil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	33	(<i>R</i>)-2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
10	34	(<i>R</i>)-9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	35	(<i>R</i>)-4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	36	(<i>R</i>)-4-isopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
15	37	(<i>R</i>)-9-(2-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	38	(<i>R</i>)-9-(3-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	39	(<i>R</i>)-9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20	40	(<i>R</i>)-4-ciclopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	41	(<i>R</i>)-4-ciclopropil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	42	(<i>R</i>)-4-etil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
25	43	clorhidrato de 8-(3-fluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	44	(<i>R</i>)-2,4-dimetil-9-(3-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	45	(<i>R</i>)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
30	46	(<i>R</i>)-9-(2-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

5	47	(R)-9-(3-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	48	(R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	49	(R)-9-(2,6-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
10	50	(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	51	(R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
15	52	(R)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	53	(R)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20	54	2,2,4-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	55	12-metil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25	56	8-(3-aminofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	57	N-[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]acetamida
30	58	[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]urea
	59	4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N-metilbenzamida
	60	12-etil-8-(2-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	61	12-etil-8-(3-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	62	clorhidrato de 12-etil-8-(4-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3] tridecan-13-ona

5	63	8-[2-(2-aminotiazol-4-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	64	2,2-dietil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	65	4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
10	66	8-(2,5-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	67	8-(2,3-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
15	68	10-(2-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona
	69	10-(3-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona
20	70	(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	71	8-(2,5-difluorofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
25	72	12-etil-8-(3-fluorofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
	73	12-etil-8-(2-fluorofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
30	74	(R)-9-(2,3-difluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	75	(R)-2,4-dietil-9-(2-fluorofenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	76	(R)-2,4-dietil-9-(3-fluorofenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	77	(R)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	78	4-etil-9-(3-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

5	79	4-etil-9-(2-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	80	(R)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	81	(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
10	82	9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	83	9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	84	9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
15	85	4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	86	4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	87	(R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
20	88	9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	89	9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	90	9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
25	91	(R)-4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	92	(R)-4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
	93	(R)-4-metil-9-fenetil-2-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
30	94	(R)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, o

95	(R)-2-bencil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona:
----	--

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
10 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

 En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I', el
15 compuesto se selecciona entre los ejemplos 1 a 10, 12 a 17, 19 a 30, 43, y 55 a 63, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al
20 menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

25 En otra realización muy preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I', el compuesto se selecciona entre los ejemplos 1 a 10, 12 a 17, 19
30 a 30, 43, 55 a 63, 66, 67, y 71 a 73; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I'', el

compuesto se selecciona entre los ejemplos 11, 18, 31 a 42, y 44 a 53; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula general I'', el compuesto se selecciona entre los ejemplos 11, 18, 31 a 42, 44 a 53, 70, 74 a 77, 80, 81, 87, 91 a 94; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes.

Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , una realización muy preferida es aquella en la que se seleccionan compuestos que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

A continuación, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta frase se debe sobreentender como cualquier compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito

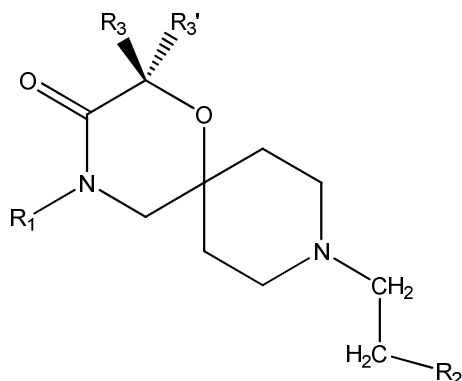
anteriormente de acuerdo con las fórmulas generales I, I' o I''.

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

15 En general, los procesos se describen a continuación en la parte experimental. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales.
20

Como una aclaración adicional, el uso de "que comprende" y "comprende" según se utiliza en el presente documento, especialmente cuando define los pasos de un proceso se
25 sobreentiende como que también divulga "que está formado por" y "formado por" respectivamente, etc. Así, esto también incluye que los pasos del proceso respectivo tienen entonces que entenderse como limitados a los pasos precedidos por este "que comprende" o "comprende", etc.
30

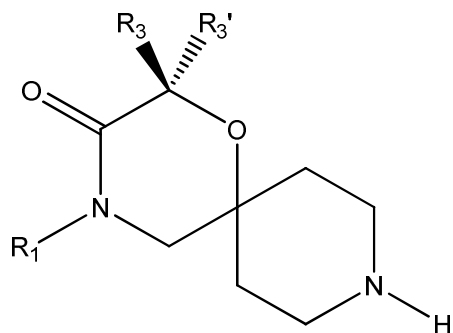
Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



(I)

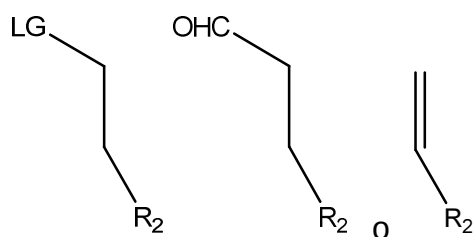
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_3' son como ya se han definido en la descripción,

donde un compuesto de fórmula VIIIH o su sal adecuada como el clorhidrato



(VIIIH),

donde R_1 , R_3 , y R_3' , son como ya se han definido anteriormente en la descripción, se hace reaccionar con un compuesto de acuerdo con las fórmulas IX, X u XI.



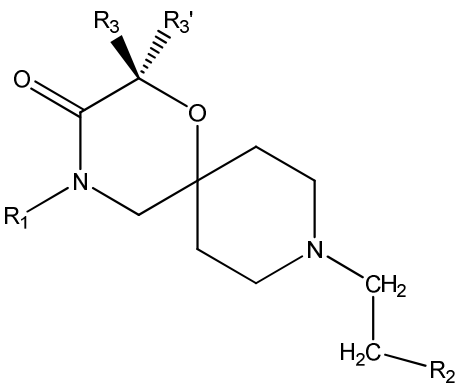
(IX)

(X)

(XI),

donde R_2 , es como ya se ha definido anteriormente en la descripción, y donde LG es un grupo saliente, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

Una realización particular es un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general I



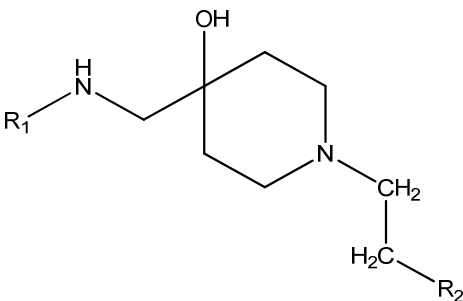
(I)

donde

R₁, R₂, R₃ y R_{3'} son como ya se han definido en la descripción;

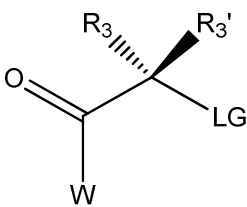
que comprende las etapas de

(a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



(V)

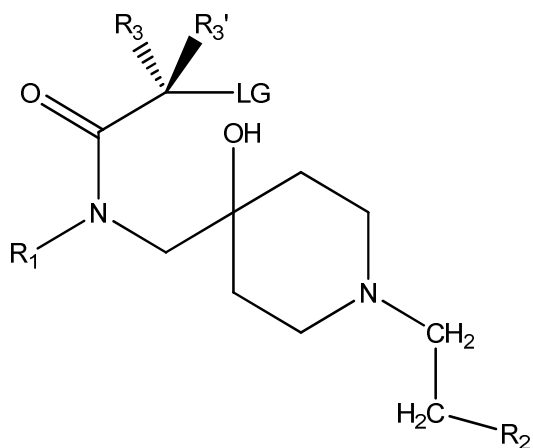
con un compuesto de fórmula VI



(VI)

donde W y LG son grupos salientes, R₃, y R_{3'} son como ya se han definido en la descripción;

para obtener un compuesto de fórmula VII



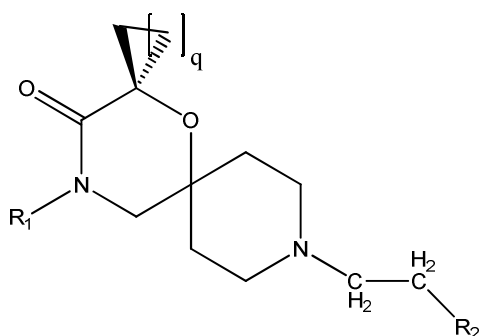
(VII)

donde LG es un grupo saliente, R_3 y R_3' son como ya se han definido en la descripción;

y

(b) Llevar a cabo una ciclación del compuesto resultante en un disolvente adecuado, en presencia de una base fuerte y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo;

Otra realización particular de la invención es un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general I',



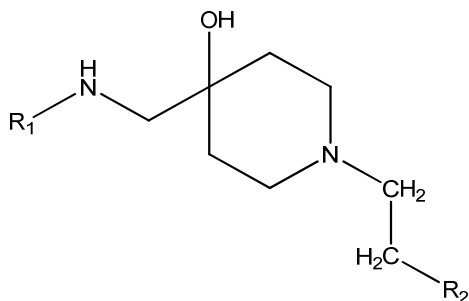
(I')

donde

q es 1, 2, 3, o 4 y R_1 , y R_2 son como ya se han definido en la descripción;

que comprende las etapas de

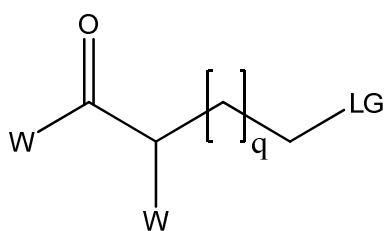
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



(V)

donde R_1 , y R_2 son como ya se han definido en la descripción;

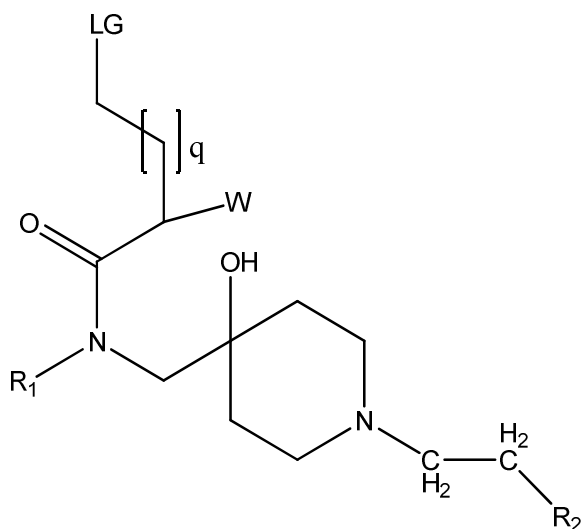
con un compuesto de fórmula XX



(XX)

donde W y LG son grupos salientes, q es como se ha definido en la descripción;

para obtener un compuesto de fórmula XXI

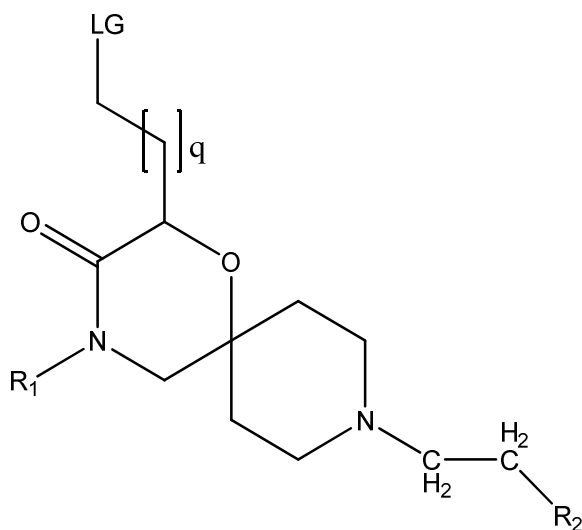


(XXI)

donde W y LG son grupos salientes, R_2 , y q son como se han definido en la descripción;

(b) Llevar a cabo una ciclación del compuesto resultante en un disolvente adecuado, en presencia de una base fuerte y a una temperatura comprendida entre -

78°C y la temperatura de reflujo; para obtener un compuesto de fórmula XXII;



(XXII)

(c) y tratar con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento.

Preparación de la sal de hidrocloreuro: a una solución de la base libre obtenida en un solvente adecuado, preferentemente en dietil éter anhidrido, se agregó HCl y la mezcla se agitó, preferentemente a temperatura ambiente, preferentemente durante 1 hora. El solvente se evaporó, preferentemente bajo vacío, para proporcionar la sal de HCl correspondiente.

Los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los

compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

5

10

15

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

20

25

30

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

Como una aclaración general, el uso de "que comprende" y "comprende" como se usa en el presente documento, especialmente cuando define los contenidos de un medicamento o una formulación farmacéutica debe entenderse como que también divulga "que está formado por" y "formado por" respectivamente, etc. Así, esto también incluye que los contenidos del

medicamento o la formulación farmacéutica respectiva entonces también se entienden como limitados a los contenidos exactos precedidos por este "que comprende" o "comprende", etc.

5

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

10

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

20

25

30

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden utilizar operaciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación húmeda o

en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

5

10

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

15

20

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

25

30

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

Por lo general, la cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se desee tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas comprendidas en el intervalo de 0.1 a 1000 mg/kg/día.

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

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

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con
20 las fórmulas generales I, I', o I'' o una de sus sales o isómeros farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Esto
25 puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

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

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

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar o prevenir el dolor, donde dicho método comprende administrar a un paciente que necesite este tipo de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se ha definido anteriormente o una de sus composiciones farmacéuticas. Entre los síndromes de dolor que se pueden tratar se encuentra el dolor de medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, considerando que esto podría incluir también la alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

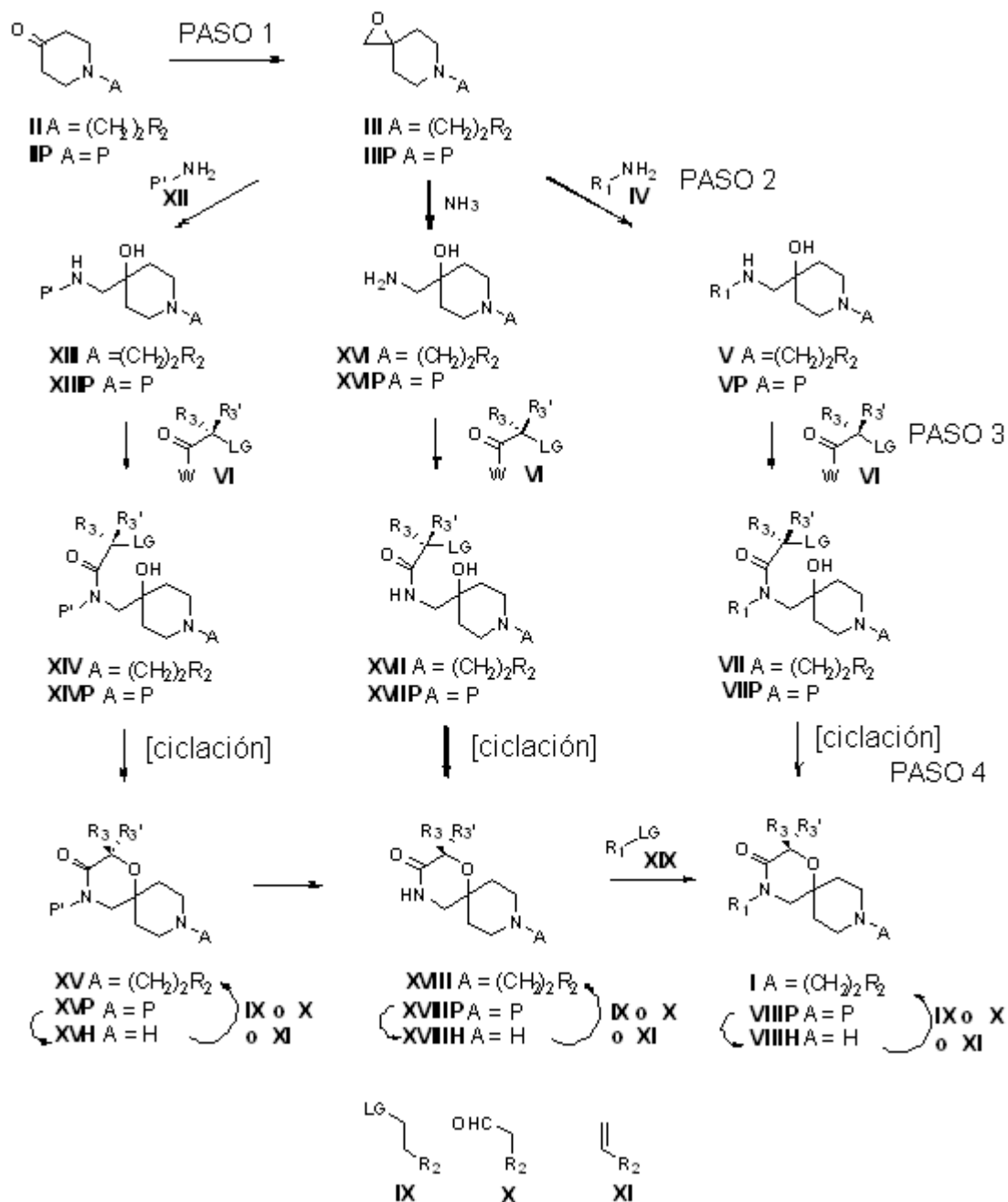
La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos. Estas representaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo y no limitan la naturaleza general de la presente invención.

EJEMPLOS:

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

Esquema 1:

Se describe un proceso en cuatro etapas para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) partiendo de una cetona de fórmula II, como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 1

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_3' tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), W representa un grupo saliente tal como cloro o bromo, LG representa otro grupo saliente como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa otro grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo).

El proceso en cuatro etapas se lleva a cabo como se describe a continuación:

Etapa 1: Se prepara un compuesto de fórmula III por tratamiento de un compuesto de fórmula II con un reactivo de

transferencia de metilo adecuado tal como yoduro de trimetilsulfoxonio o yoduro de trimetilsulfonio, en un disolvente aprótico adecuado tal como dimetil sulfóxido, y en la presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre temperatura ambiente y 60 °C.

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

Etapa 3: Un compuesto de fórmula VII se prepara por reacción de un compuesto de fórmula V con un agente acilante de fórmula VI. La reacción de acilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o mezclas acetato de etilo-agua; en la presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropialamina o una base inorgánica tal como K_2CO_3 ; y a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente.

Etapa 4: La ciclación intramolecular de un compuesto de fórmula VII proporciona 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 tal como *terc*-butóxido de potasio o hidruro de sodio, y a una temperatura adecuada comprendida entre -78 °C y la temperatura ambiente, preferentemente con enfriamiento.

Como alternativa, el grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_2$ se puede incorporar en la última etapa de la síntesis mediante reacción de un compuesto de fórmula VIIIH con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se muestra en el Esquema 1. Un compuesto de fórmula VIIIH se obtiene por desprotección de un compuesto de fórmula VIIIP, donde P representa un grupo protector adecuado, preferentemente Boc (*tert*-butoxicarbonilo). Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección se puede llevar a cabo por adición de una disolución de un ácido fuerte como HCl, en un disolvente adecuado tal como dietil éter, 1,4-dioxano o metanol, o con ácido trifluoroacético en diclorometano. Un compuesto de fórmula VIIIP se prepara a partir de un compuesto de fórmula IIP siguiendo la misma secuencia descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

La reacción de alquilación entre un compuesto de fórmula VIIIH (o una sal adecuada tal como trifluoroacetato o clorhidrato) y un compuesto de fórmula IX se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo; en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente K_2CO_3 ; a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento, o como alternativa, las reacciones se pueden llevar a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, se puede utilizar un agente de activación tal como NaI.

La reacción de aminación reductiva 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 disolvente aprótico, preferentemente tetrahidrofurano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético.

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

En otra solución alternativa, el sustituyente R_1 se puede incorporar posteriormente en la secuencia mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula XIX. La 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.

Un compuesto de fórmula XVIII se sintetiza siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los compuestos de fórmula I, pero realizando la etapa dos usando amoniaco en lugar de amina. Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula XVIII mediante la reacción de un compuesto de fórmula VIIIH (preparado a partir de un compuesto de fórmula VIIIIP, donde P representa un grupo protector

adecuado) con un compuesto de fórmula IX, X o XI, como se ha descrito anteriormente.

5 Adicionalmente, un compuesto de fórmula XVIII se puede preparar de un compuesto de fórmula XV, donde P' representa un grupo protector adecuado, preferentemente un grupo 4-metoxibencilo. La reacción de desprotección se lleva a cabo
10 con nitrato de amonio y cerio en un disolvente adecuado tal como mezclas de acetonitrilo-agua o mediante calentamiento en ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

15 Un compuesto de fórmula XV se sintetiza a partir de un compuesto de fórmula III y una amina de fórmula XII siguiendo una secuencia análoga a la descrita para la síntesis de los
20 compuestos de fórmula (I). Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula XV mediante la reacción de un compuesto de fórmula XVH (preparado a partir de un compuesto de fórmula XVP, donde P representa un grupo protector adecuado) con un
25 compuesto de fórmula IX, X o XI, como se ha descrito anteriormente.

 Como alternativa, un compuesto de la fórmula I puede obtenerse por resolución de una mezcla racémica ya sea por HPLC
30 preparativa quiral o por cristalización de una sal diastereomérica o co-cristal. El compuesto racémico se puede preparar siguiendo las mismas secuencias sintéticas descritas para la preparación de un compuesto de fórmula I. Además, el paso de resolución puede llevarse a cabo en un paso previo, utilizando cualquier intermedio adecuado.

 Los compuestos de fórmula general II, IIP, IV, VI, IX, X, XI, XII y XIX donde R₁, R₂, R₃, R₃', LG, V, W, P y P' tienen los

significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

5

ESQUEMA 2

10

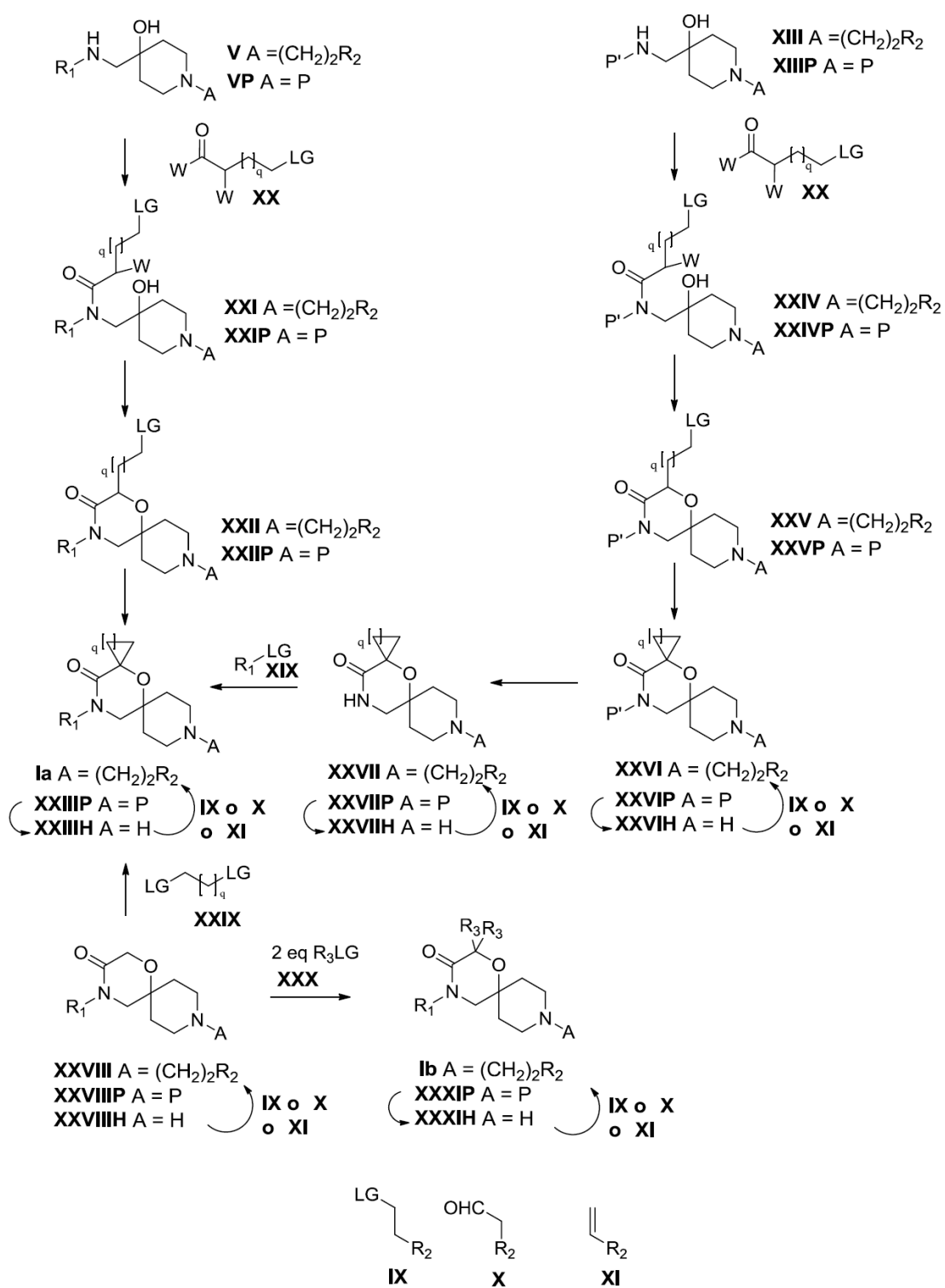
Los compuestos de la fórmula general (I) donde R_3 y $R_{3'}$ tomados juntos forman (junto con el átomo de carbono de unión) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (compuestos de fórmula Ia) o R_3 y $R_{3'}$ son iguales (compuestos de fórmula Ib) se pueden preparar de manera alternativa como se describe en el siguiente esquema:

15

20

25

30



Esquema 2

donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), q representa 1, 2, 3 o 4, LG representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, W representa otro grupo saliente como cloro o bromo, P representa un grupo protector adecuado (preferentemente Boc) y P' representa otro grupo protector adecuado (preferentemente 4-metoxibencilo).

Se puede preparar un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula XXII por tratamiento con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o *terc*-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento. Se puede sintetizar un compuesto de fórmula XXII a partir de un compuesto de fórmula V y un compuesto de fórmula XX siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula Ia a partir de un compuesto de fórmula XXVII y un compuesto de fórmula XIX siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1. Se puede sintetizar un compuesto de fórmula XXVII a partir de un compuesto de fórmula XIII y un compuesto de fórmula XX siguiendo las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

Se puede preparar un compuesto de fórmula Ib a partir de un compuesto de fórmula XXVIII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII con 2 equivalentes de un agente alquilante de fórmula XXX. Se puede utilizar un proceso análogo de doble alquilación en la preparación alternativa de un compuesto de fórmula Ia, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII con un agente alquilante de fórmula XXIX. Las reacciones de alquilación se llevan a cabo en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o *terc*-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente comprendida entre -78 °C y temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula XXVIII se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula V y cloruro de cloroacetilo (o análogo adecuado) como agente acilante,

siguiendo las condiciones de reacción que se han descrito en el Esquema 1.

Además, el grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_2$ se puede incorporar en diferentes pasos de la síntesis para preparar los compuestos de fórmula Ia y Ib a partir de precursores adecuados, y compuestos de fórmula IX, X y XI, siguiendo unas condiciones de reacción similares a las descritas en el Esquema 1, para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general IX, X, XI, XIX, XX, XXIX y XXX donde R_1 , R_2 , R_3 , q, LG, W, P y P' tienen los significados definidos anteriormente, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

Además, determinados compuestos de la presente invención también se pueden obtener partiendo de otros compuestos de fórmula I mediante las reacciones de conversión adecuadas de grupos funcionales, en una o varias etapas, usando reacciones bien conocidas en química orgánica en condiciones experimentales convencionales. A modo de ejemplo, algunas de estas conversiones incluye la desmetilación de un grupo metoxi para obtener un grupo hidroxilo, la reducción de un grupo nitro para obtener un grupo amino, la acilación de un grupo amino para dar un grupo acilamino, la conversión de un grupo amino en un grupo ureido y la conversión de un éster en una amida.

Ejemplos

Todos los solventes utilizados para la síntesis fueron de calidad a. p.

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

Boc: *terc*-butoxicarbonilo

5 CAN: nitrato de cerio y amonio

DCM: diclorometano

DEA: dietilamina

DMF: dimetilformamida

10 DMSO: dimetilsulfóxido

EtOH: etanol

EX: ejemplo

h: hora/s

15 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

INT: intermedio

IPA: isopropanol

20 LDA: diisopropilamida de litio

MeOH: metanol

MS: espectrometría de masas

Min.: minutos

25 cuant: cuantitativo

Ret.: retención

t.a.: temperatura ambiente

Sat: saturado

30 s.m.: material de partida

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

Wt: peso

Se utilizó el siguiente método para determinar los
espectros HPLC-MS:

Columna: Xbridge C₁₈ XP 30 x 4,6 mm, 2,5 um

Temperatura: 40°C;

Caudal: 2,0 ml/min;

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

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

Como alternativa, se usó el método B en algunos casos:

Método B:

Columna: Gemini-NX 30 x 4.6 mm, 3um

Temperatura: 40°C

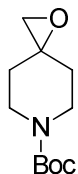
Caudal: 2,0 ml/min

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

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

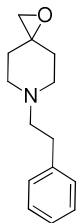
Síntesis de los intermedios

Intermedio 1A: 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octane-6-carboxilato de *terc*-butilo

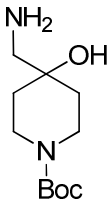


A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (24.3 g, 110 mmol) y NaH (4.4 g, 60% en peso en aceite mineral, 110 mmol) en DMSO (140 ml), se añadió gota a gota una disolución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20.0 g, 100 mmol) en DMSO (140 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y después se calentó a 50 °C durante 1 h. Tras enfriar a t.a., se añadió hielo lentamente, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío para obtener el compuesto de título (17.6 g, rendimiento del 82%) como un sólido blanco. HPLC, tiempo de retención: 3.31 min; MS: 158 (M+H -56).

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

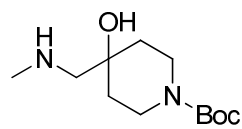
INT	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
1B		6-fenetil-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano	3.36	218

Intermedio 2A: 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla del intermedio 1A (10.0 g, 46.9 mmol) y disolución de amoniaco (201 ml, disolución 7 M en metanol, 1.4 mol) se agitó a t.a. durante toda la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (7.4 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. HPLC, tiempo de retención: 2.15 min; MS: 131 (M+H-100).

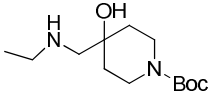
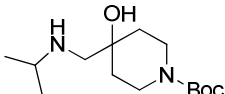
Intermedio 2B: 4-hidroxi-4-((metilamino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 A una disolución del intermedio 1A (0.50 g, 2.34 mmol) en
una mezcla de etanol-agua 5,5:1 (14 ml) se añadió metilamina
(4.1 ml, disolución al 40% en agua, 47 mmol). La mezcla de
10 reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche
en un tubo sellado. El disolvente se eliminó a vacío para
proporcionar el compuesto del título (0.534 g, 93% de
rendimiento) como un sólido blanco. HPLC, tiempo de retención:
15 2.28 min; MS: 189 (M+H-56).

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

20

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
25					
30	2C		4- ((etilamino)me til)-4- hidroxipiperid ina-1- carboxilato de terc-butilo	1A 2.35	259
	2D		4-hidroxi-4- ((isopropilami no)metil)piper idina-1-	1A 2.61	273

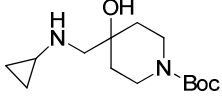
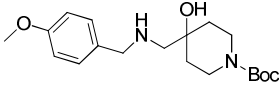
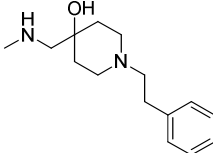
5

10

15

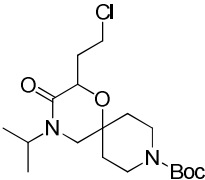
20

25

		carboxilato de terc-butilo			
2E		4- ((ciclopropila mino)metil)-4- hidroxipiperid ina-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1A	3.28	271
2F		4-hidroxi-4- (((4- metoxibencil)a mino)metil)pip eridina-1- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1A	3.80	351
2G		4- ((metilamino)m etil)-1- fenetilpiperid in-4-ol	1B	2.26	249

30

Intermedio 3A: 2-(2-cloroetil)-4-isopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo

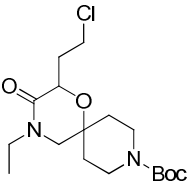


Etapa 1. 4-((2-bromo-4-cloro-*N*-isopropilbutanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución del intermedio 2D (0.500 g, 1.84 mmol) y trietilamina (0.613 ml, 4.41 mmol) en

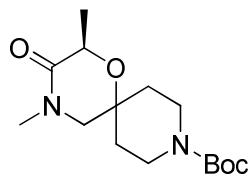
diclorometano (95 ml), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparado como se describe en el documento US6114541A 1 (2000) Ej1) (0.605 g, 2.75 mmol) en diclorometano (95 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0.243 g, 29%). HPLC, tiempo de retención: 4.75 min; MS: 357 (M+H-100).

Etapa 2. Compuesto del título: A una disolución del producto bruto obtenido en la etapa 1 en THF (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de *terc*-butóxido de potasio (1.05 ml, 1 M en THF, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (89 mg, 45% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4,48 min; MS: 375 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación del intermedio 3B utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
3B		2-(2-cloroetil)-4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo	2C	4.27	361

Intermedio 3C: (R)-2,4-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5] undecano-9-carboxiilato de *terc*-butilo



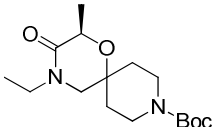
Etapa 1. (S)-4-((2-cloro-*N*-metilpropanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución del intermedio 2B (0.521 g, 2.13 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se añadió una disolución de K₂CO₃ (0.825 g, 5.97 mmol) en agua (7 ml). Tras enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota a una disolución de cloruro de (S)-2-cloropropanoilo (0.368 g, 2.90 mmol) en acetato de etilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución acuosa de HCl 0.5 M y a continuación una disolución sat de NaHCO₃, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para obtener

el compuesto del título (0.594 g). HPLC, tiempo de retención: 3.48 min; MS: 235 (M+H-100).

5 Etapa 2. Compuesto del título: Una disolución del producto
bruto obtenido en la etapa 1 en THF (30 ml) se enfrió a -78 °C
usando un baño de hielo seco/acetona. Tras adición de
disolución de *terc*-butóxido de potasio (1,95 ml, 1M en THF,
10 1,95 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 30
min. a continuación se añadió una disolución saturada de NH₄Cl
y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases
orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y
15 se concentraron a vacío. El residuo se cristalizó en acetato
de isopropilo caliente para proporcionar el compuesto del
título (0.320 g, 60% de rendimiento). HPLC, tiempo de
retención: 3.32 min; MS: 299 (M+H). Pureza óptica: 98.9% ee,
20 determinada mediante HPLC quiral: columna Chiralpak ADH 250x
4.6 mm, 5µ; temperatura: 25 °C; caudal: 0.5 ml/min; eluyente:
heptano/(etanol+0.2% DEA) 85:15.

25 Este método se utilizó para la preparación de los
intermedios 3D-30 con materiales de partida adecuados:

30

INT	Estructura	Nombre químico	s.m .	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
3D		(R)-4-etil--2-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-	2C	3.67	313

5

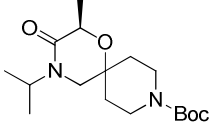
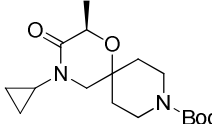
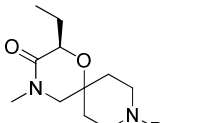
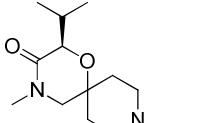
10

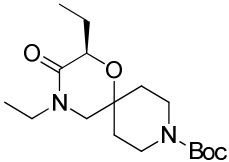
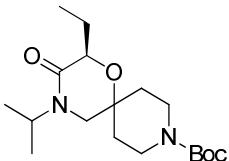
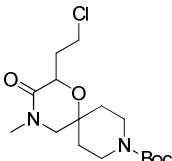
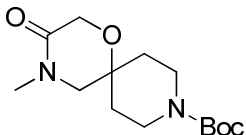
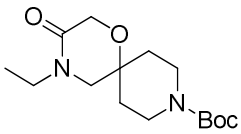
15

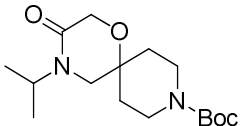
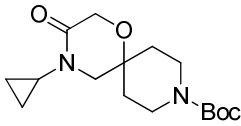
20

25

30

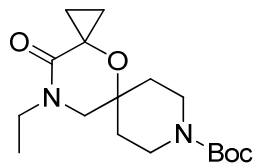
		carboxiilato de <i>terc</i> -butilo			
3E		(<i>R</i>)-4-isopropil- 2-metil-3-oxo-1- oxa-4,9- diazaspiro[5.5] undecano-9- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2D	3.94	327
3F		(<i>R</i>)-4- ciclopropil-2- metil-3-oxo-1- oxa-4,9- diazaspiro[5.5] undecano-9- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2E	3.74	325
3G		(<i>R</i>)-2-etil-4- metil-3-oxo-1- oxa-4,9- diazaspiro[5.5] undecano-9- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2B	3.82	313
3H		(<i>R</i>)-2-isopropil- 4-metil-3-oxo-1- oxa-4,9- diazaspiro[5.5] undecano-9- carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2B	4.28	327

5	3I		(R)-2,4-diethyl-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxylate de <i>tert</i> -butilo	2C	3.96	327.2
10	3J		(R)-2-ethyl-4-isopropyl-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxylate de <i>tert</i> -butilo	2D	4.24	341.2
15						
20	3K		2-(2-chloroethyl)-4-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	2B	3.9	347.1
25						
30	3L		4-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (1*)	2B	2.95	285.1
	3M		4-etil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (1*)	2C	3.28 (método B)	299.1

5	3N		4-isopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo(1*)	2D	3.51	313.2
10	30		4-ciclopropil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (1*)	2E	3.35 (método B)	311.1
15						

(1*) En el paso 2, después de 15 min a -78 °C, la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 2 h y luego se templó y se trabajó en la forma habitual.

Intermedio 4A: 12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato de *tert*-butilo



Una disolución del intermedio 3B (2.77 g, 7.68 mmol) en THF (75 ml) se enfrió a 0 °C. Tras adición de disolución de LDA (11.5 ml, 2 M en THF/n-heptano/etilbenceno, 23.0 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 3 h. A continuación se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para

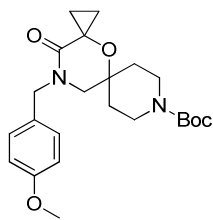
obtener el compuesto del título (1.53 g, 61% de rendimiento).
HPLC, tiempo de retención: 3.85 min; MS: 325 (M+H).

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

INT	Estructura	Nombre químico	s.m .	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
4B		12-isopropil- 13-oxo-4-oxa- 8,12- diazadispiro[2. 1.5.3]tridecano -8-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	3A	4.08	339

El intermedio 4B se ha obtenido de manera alternativa por
el método de alquilación descrito para la preparación del
intermedio 4F (usando 2-bromopropano en lugar de yodometano
como agente alquilante).

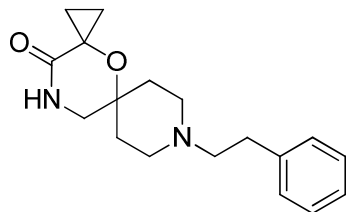
Intermedio 4C: 12-(4-metoxibencil)-13-oxo-4-oxa-8,12-
diazaspiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1. 4-((2-bromo-4-cloro-*N*-(4-metoxibencil)butanamido)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución del intermedio 2F (9.94 g, 28.4 mmol) y trietilamina (9.5 ml, 68.1 mmol) en diclorometano (500 ml), se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-bromo-4-clorobutanoilo (preparado como se describe en el documento US6114541A 1 (2000) Ej1) (9.35 g, 20.2 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadieron diclorometano y una disolución sat. acuosa de NaHCO₃, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (17.6 g, producto bruto). HPLC, tiempo de retención: 4.82 min; MS: 435 (M+H-100).

Etapa 2. Compuesto del título: Una disolución del producto bruto obtenido en la etapa 1 (14.8 g, 27.7 mmol) en THF (185 ml) se enfrió bajo nitrógeno a 0° C. Tras adición de disolución de *terc*-butóxido de potasio (111 ml, 1M en THF, 111 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 2 h. A continuación se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (5.51 g, 48% de rendimiento para las dos etapas). HPLC, tiempo de retención: 4.46 min; MS: 417 (M+H).

Intermedio 4D: 8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

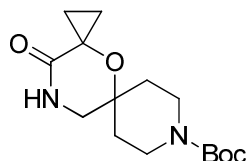


Etapa 1. trifluoroacetato de 12-(4-metoxibencil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. A una disolución del intermedio 4C (1.50 g, 3.6 mmol) en diclorometano (36 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2.8 ml, 36.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. El disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto del título como un producto bruto (2.30 g, 67% en peso, rendimiento cuant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC, tiempo de retención: 2.43 min; MS: 317 (M+H).

Etapa 2. 12-(4-metoxibencil)-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. Una mezcla del producto bruto obtenido en la etapa 1 (2.30 g, 67% en peso, 3.6 mmol), (2-bromoetil)benceno (0.802 g, 4.3 mmol), y K₂CO₃ (2.49 g, 18.1 mmol) en acetonitrilo (36 ml) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (1.17 g, 77% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 4.55 min; MS: 421 (M+H).

Etapa 3. Compuesto del título: Una mezcla del producto bruto obtenido en la etapa 2 (0.170 g, 0.404 mmol) y CAN (0.568 g, 1.21 mmol) en acetonitrilo (2.5 ml) y agua (2.5 ml) se agitó a t.a. durante 7 h. Se añadió disolución saturada de Na₂CO₃ a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho de resina ácida de intercambio iónico (SCX), para obtener el compuesto del título (106 mg, 88% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.31 min; MS: 301 (M+H).

Intermedio 4E: 13-oxo-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato de terc-butilo

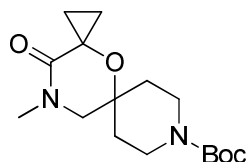


Etapa 1. Trifluoroacetato de 4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: Una disolución del intermedio 4C (1.78 g, 4.26 mmol) en TFA (20 ml) se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió agua al residuo. La fase acuosa acidificada se lavó con etil éter, que se descartó. La capa acuosa se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1.17 g). HPLC, tiempo de retención: 0.33 min; MS: 197 (M+H).

Etapa 2. Compuesto del título: Una mezcla del producto bruto obtenido en la etapa 1, dicarbonato de di-*terc*-butilo

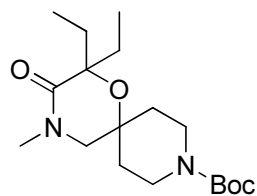
(1.40 g, 6.40 mmol), 1,4-dioxano (40 ml) y disolución acuosa de NaOH 1M (10 ml) se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0.872 g, 69% de rendimiento para las dos etapas). HPLC, tiempo de retención: 3.29 min; MS: 297 (M+H).

Intermedio 4F: 12-metil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución del intermedio 4E (0.190 g, 0.641 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió NaH (51 mg, 60% en peso en aceite mineral, 1.28 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, a continuación se añadió yodometano (0.040 ml, 0.641 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (166 mg, 83% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.57 min; MS: 311 (M+H).

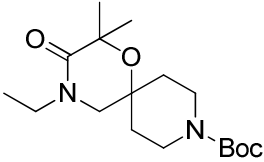
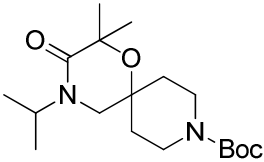
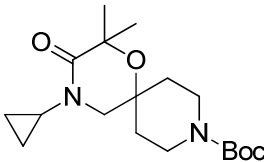
Intermedio 5A: 2,2-dietil-4-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



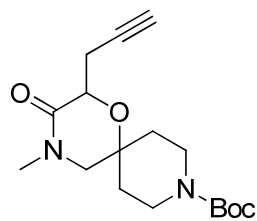
Se enfrió una solución del intermedio 3L (0.200 g, 0.70 mmol) en THF seco (1 mL) a 0 °C. Después de la lenta adición de la solución de LDA (1.41 mL, 2M en THF/n-heptano/etilbenceno, 2.81 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Yodoetano (0.28 mL, 3.52 mmol) luego se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 90 min más. Luego se agregó una solución sat de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, gel de sílice, gradiente diclorometano a metanol:diclorometano (1:4) para proporcionar el compuesto del título (186 mg, rendimiento 78%). HPLC, tiempo de retención: 4.29 min; MS: 341 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los intermedios 5B-5D con los materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	s.m.	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)

5	5B		4-etil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo	3M	3.93 (método B)	327.2
10	5C		4-isopropil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo	3N	4.22 (método B)	341.2
20	5D		4-ciclopropil-2,2-dimetil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo	3O	4.01 (método B)	339.2

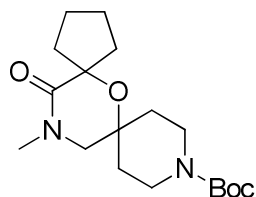
Intermedio 5E: 4-metil-3-oxo-2-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo



Una solución del intermedio 3L (0.500 g, 1.76 mmol) en THF seco (2.5 mL) se enfrió a 0 °C. Después de la lenta adición de solución de LDA (1.05 mL, 2M en THF/n-heptano/etilbenceno, 2.11 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30

min. Luego se agregó una solución de propargil bromuro (0.24 mL, 80% en peso en tolueno, 2.11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h adicionales. Se agregó solución sat de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash, gel de sílice, gradiente diclorometano a metanol:diclorometano (1:4) para proporcionar el compuesto del título (327 mg, rendimiento 58%). HPLC, tiempo de retención: 3.45 min; MS: 323 (M+H).

Intermedio 5F: 14-metil-15-oxo-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecano-10-carboxilato de terc-butilo



Paso 1. 2-(4-bromobutil)-4-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo: Una solución del intermedio 3L (0.400 g, 1.41 mmol) en THF seco (20 mL) se enfrió a - 50 °C. Después de la lenta adición de la solución de LDA (2.11 mL, 2M en THF/n-heptano/etilbenceno, 4.22 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 30 min. 1,4-Dibromobutano (0.25 mL, 2.11 mmol) luego se agregó y la mezcla de reacción se agitó a - 50 °C durante 90 min adicionales y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Se agregó solución sat de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo vacío para proporcionar el compuesto del

título como un producto bruto, que se utilizó como tal sin mayor purificación. HPLC, tiempo de retención: 4.39 min; MS: 421 (M+H).

5

10

15

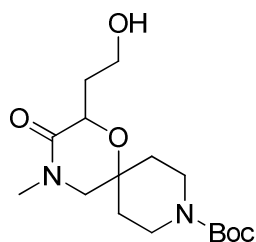
20

Paso 2. Compuesto del título: Una solución del producto obtenido en el Paso 1 (1.41 mmol) en THF seco (30 mL) se enfrió a - 50 °C. Después de la lenta adición de solución de LDA (2.11 mL, 2M en THF/n-heptano/etilbenceno, 4.22 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se agitó aun más a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución sat de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash, gel de sílice, gradiente diclorometano a metanol:diclorometano (1:4) para proporcionar el compuesto del título (199 mg, rendimiento de 42% para los dos pasos). HPLC, tiempo de retención: 4.09 min; MS: 339 (M+H).

25

Intermedio 6: 2-(2-hidroxietil)-4-metil-3-oxo-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecano-9-carboxilato de terc-butilo

30

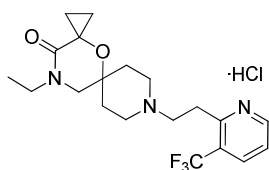


Una solución del intermedio 3K (0.200 g, 0.58 mmol) en THF (1 mL) y una solución 1M de NaOH (1 mL) se calentó a reflujo en un tubo sellado durante toda la noche. Luego se concentró a sequedad y se agregaron agua y acetato de etilo al residuo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío para

proporcionar el compuesto del título (66 mg, rendimiento de 35%). HPLC, tiempo de retención: 2.96 min; MS: 329 (M+H).

5 Síntesis de los ejemplos

Ejemplo 1: clorhidrato de 12-etil-8-{2-[3-(trifluorometil)piridin-2-il)]etil}-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



Etapa 1. trifluoroacetato de 12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. A una disolución del intermedio 4A (1.50 g, 4.65 mmol) en diclorometano (46 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3.6 ml, 46.5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto del título como un producto bruto (3.02 g, 52% en peso, rendimiento cuant.) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC, tiempo de retención: 0.83 min; MS: 225 (M+H).

Etapa 2. 12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona. El producto bruto obtenido en la etapa 1 (208 mg, 52% en peso, 0.331 mmol) se disolvió en diclorometano y se lavó dos veces con disolución acuosa de NaOH 1 M. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano y fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el compuesto del título como un producto

bruto (0.056 g, 78% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 0.75 min; MS: 225 (M+H).

5 Etapa 3. clorhidrato de 12-etil-8-{2-[3-(trifluorometil)piridin-2-il)]etil}-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona: Una disolución del producto crudo obtenido en la etapa 2 (0.056 g, 0.249 mmol) y
10 3-trifluorometil-2-vinilpiridina (preparada de forma análoga a la descrita en *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 9755) (0.068 g, 0.393 mmol) en 2-metoxietanol (0.6 ml) se calentó a 120 °C en un tubo sellado con argón durante 1 día. La mezcla de
15 reacción se dejó enfriar a t.a. y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del
20 título como su base libre (45 mg, 45% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.49 min; MS: 398.0 (M+H).

25 Etapa 4. Compuesto del título: A una disolución de la base libre obtenida en la etapa 3 (45 mg, 0.113 mmol) en dietil éter anhidro (2 ml), se añadió HCl (disolución 2 M en dietil éter, 0.056 ml, 0.113 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h.
30 El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar la correspondiente sal de HCl (45 mg, 92% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.62 min; MS: 398.0 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 2-6 con materiales de partida adecuados:

5

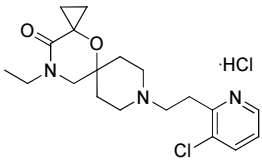
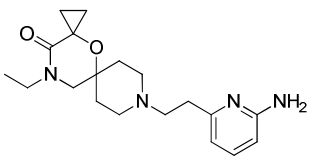
10

15

20

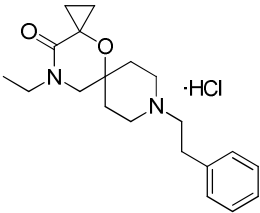
25

30

		1.5.3]trideca n-13-ona		
5		clorhidrato de 8-[2-(3- cloropiridin- 2-il)etil]- 12-etil-4- oxa-8,12- diazaspiro[2. 1.5.3]trideca n-13-ona	3.29	364. 1
6		8-[2-(6- aminopiridin- 2-il)etil]- 12-etil-4- oxa-8,12- diazaspiro[2. 1.5.3]trideca n-13-ona	2.73	345. 2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 7: clorhidrato de 12-etil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



Una mezcla del producto bruto obtenido en la etapa 1 del ejemplo 1 (0.044 g, 0.129 mmol), (2-bromoetil)benceno (0.021 ml, 0.155 mmol), yoduro de sodio (0.012 g, 0.078 mmol) y K₂CO₃ (0.143 g, 1.04 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 80 °C

en un tubo sellado durante toda 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 con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (12 mg, 28% de rendimiento).

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1. HPLC, tiempo de retención: 3.74 min; MS: 329.1 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 8-53 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiem po de ret. (min)	MS (M+H)
8		12-isopropil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4.10	343.2
9		clorhidrato de 12-isopropil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-	3.00	344.2

5

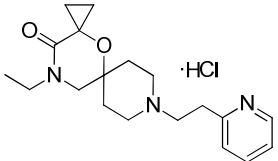
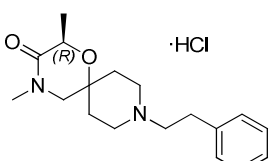
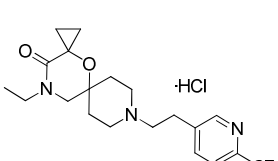
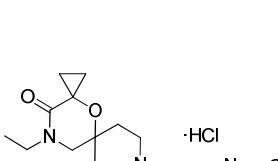
10

15

20

25

30

		8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona		
10		clorhidrato de 12-etil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2.76	330
11		clorhidrato de (R)-2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona (*1)	3.35	303.2
12		clorhidrato de 12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.71	398
13		clorhidrato de 12-etil-8-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.43	360.1

5

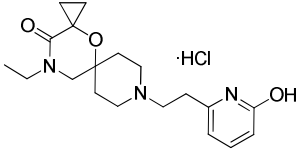
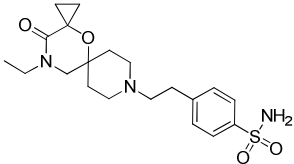
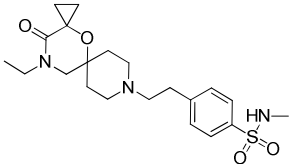
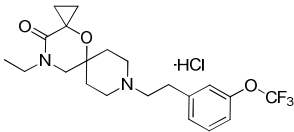
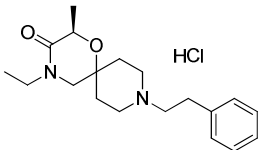
10

15

20

25

30

14		clorhidrato de 12-etil-8-[2-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona (4*)	2.54	346
15		4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benceno-1-sulfonamida	2.80	408
16		4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3] tridecan-8-il}etil)-N-metilbenceno-1-sulfonamida	3.13	422
17		clorhidrato de 12-etil-8-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4.59	413
18		clorhidrato de (R)-4-etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-	3.56	317

5

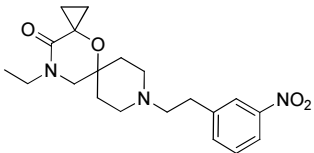
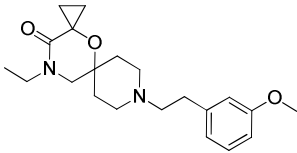
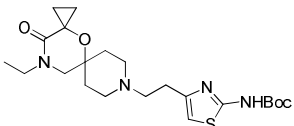
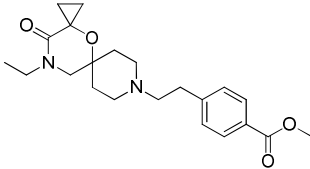
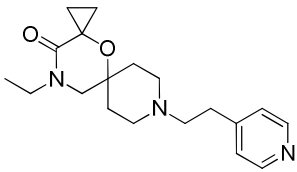
10

15

20

25

30

		diazaspiro[5.5]undecan-3-ona (2*)		
19		12-etil-8-(3-nitrofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.61	374
20		12-etil-8-(3-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.66	359.1
21		(4-(2-(12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)tiazol-2-il)carbamato de <i>terc</i> -butilo	3.80	451.1
22		4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-yl}etil)benzoato de metilo	3.73	387.1
23		12-etil-8-[2-(piridin-4-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2.74	330.2

5

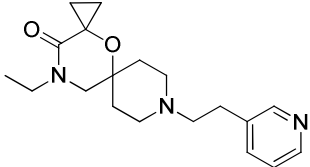
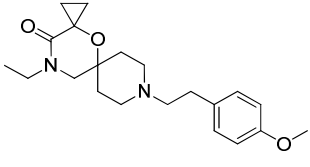
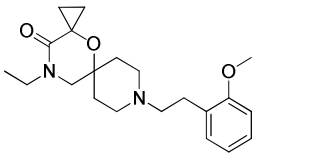
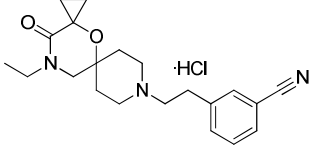
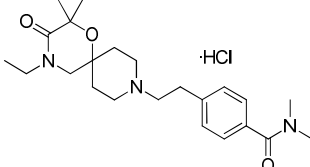
10

15

20

25

30

		5.3]tridecan-13-ona		
24		12-etil-8-[2-(piridin-3-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2.77	330. 2
25		12-etil-8-(4-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.69	359. 2
26		12-etil-8-(2-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.83	359. 2
27		clorhidrato de 3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzonitrilo	3.50	354. 2
28		clorhidrato de 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-	3.06	400. 2

5

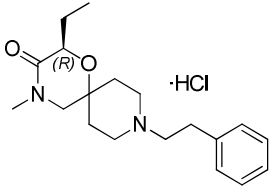
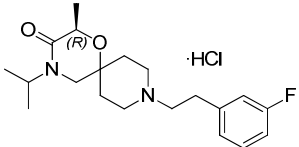
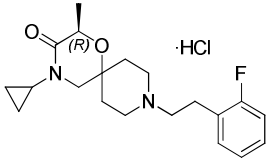
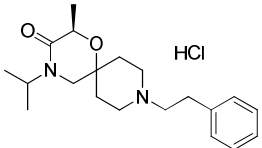
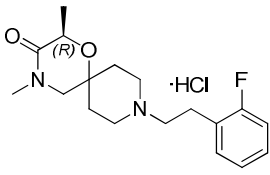
10

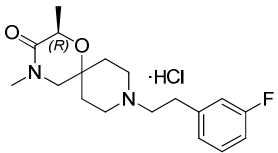
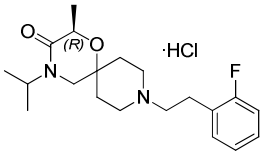
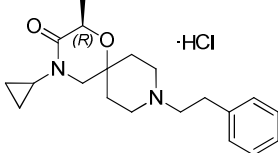
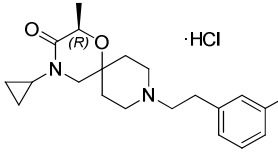
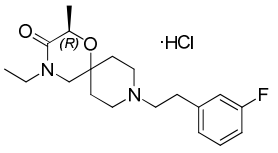
15

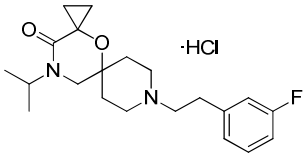
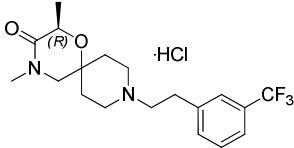
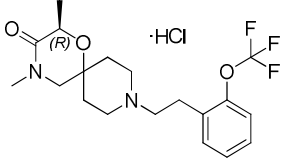
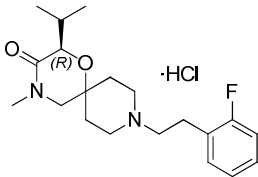
20

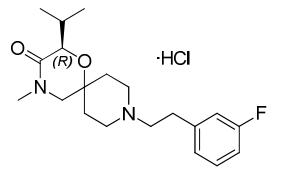
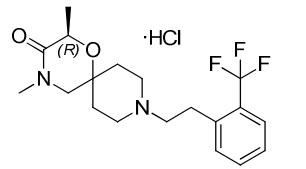
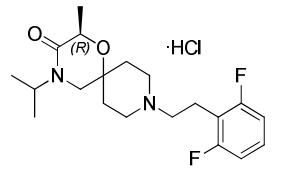
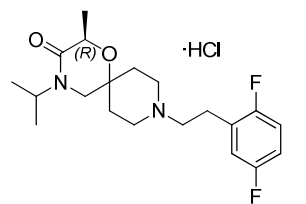
25

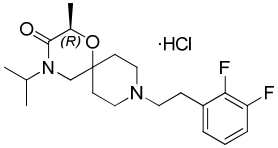
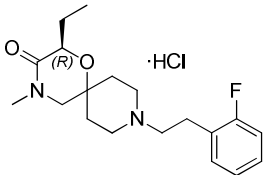
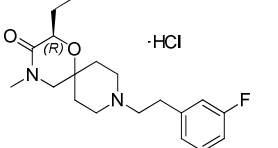
30

33		clorhidrato de (<i>R</i>)-2-etil-4- metil-9-fenetil- 1-oxa-4,9- diazaspiro[5.5]un decan-3-ona	3.77	317. 2
34		clorhidrato de (<i>R</i>)-9-(3- fluorofenetil)-4- isopropil-2- metil-1-oxa-4,9- diazaspiro[5.5]un decan-3-ona	3.99	349. 2
35		clorhidrato de (<i>R</i>)-4- ciclopropil-9-(2- fluorofenetil)-2- metil-1-oxa-4,9- diazaspiro[5.5]un decan-3-ona	3.81	347. 2
36		clorhidrato de (<i>R</i>)-4-isopropil- 2-metil-9- fenetil-1-oxa- 4,9- diazaspiro[5.5]un decan-3-ona (3*)	3.86	331
37		clorhidrato de (<i>R</i>)-9-(2- fluorofenetil)- 2,4-dimetil-1- oxa-4,9-	3.53	321. 1

		diazaspiro[5.5]un decan-3-ona		
5	38		3.54	321. 1
10				
15	39		4.03	349. 2
20				
25	40		3.70	329. 2
30	41		3.85	347. 2
	42		3.80	335. 2

		metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona		
43		clorhidrato de 8-(3-fluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4.25	361.2
44		clorhidrato de (R)-2,4-dimetil-9-(3-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.98	371.2
45		clorhidrato de (R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.15	387.1
46		clorhidrato de (R)-9-(2-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-	4.25	349.2

		diazaspiro[5.5]un decan-3-ona		
5	47		4.25	349. 2
10	48		3.93	371. 2
15	49		4.06	367. 2
20	50		4.02	367. 2
25				
30				

51		clorhidrato de (<i>R</i>)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.03	367.2
52		clorhidrato de (<i>R</i>)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.75	335.2
53		clorhidrato de (<i>R</i>)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.75	335.2

Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

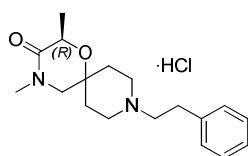
1*. Preparado de forma alternativa mediante separación del compuesto racémico mediante HPLC preparativa quiral. Condiciones: Columna: OJ; Temperatura: ambiente; Caudal: 0.8 ml/min; Fase móvil: n-Heptano/IPA 95/5 v/v

2*. Preparado de forma alternativa mediante separación del compuesto racémico mediante HPLC preparativa quiral. Condiciones: Columna: OJ; Temperatura: ambiente; Caudal: 0.8 ml/min; Fase móvil: n-Heptano/EtOH 95/5 v/v

3*. Preparado de forma alternativa mediante separación del compuesto racémico mediante HPLC preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IA; Temperatura: ambiente; Caudal: 0.4 ml/min; Fase móvil: n-Heptano/EtOH 98/2 v/v

4*. Compuesto obtenido como subproducto del ejemplo anterior

Método alternativo para la síntesis del Ejemplo 11



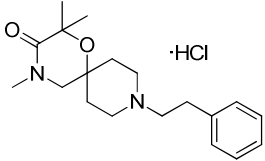
Etapa 1. ((S)-2-cloro-N-((4-hidroxi-1-fenetilpiperidin-4-il)metil)-N-metilpropanamida. A una disolución del intermedio 2G (0.500 g, 79% en peso, 1.59 mmol) en acetato de etilo (8 ml), se añadió una disolución de K₂CO₃ (0.779 g, 5.64 mmol) en agua (7 ml). Tras enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una disolución de cloruro de (S)-2-cloropropanoilo (0.31g, 2.42 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadió dis. sat. de NaHCO₃, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener el compuesto del título (0.500 g, 91% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.13 min; MS: 339 (M+H).

Etapa 2. Compuesto del título: Una disolución del producto bruto obtenido en la etapa 1 en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Tras adición de disolución de *terc*-butóxido de potasio (1.62 ml, 1M en THF,

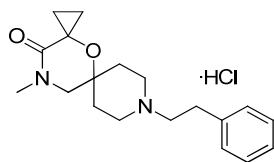
1.62 mmol), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. A continuación se añadió dis. sat. de NH₄Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (0.400 g, 90% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.30 min; MS: 303 (M+H). Pureza óptica: 93.5% ee, determinada mediante HPLC quiral: Columna: OJ 250x 4.6 mm, 10μ; temperatura: 25 °C; caudal: 0.5 ml/min; eluyente: heptano/etanol 90:10.

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 54 con materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H) (M+H)
54		clorhidrato de 2,2,4-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.48	317.2

Ejemplo 55: clorhidrato de 12-metil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

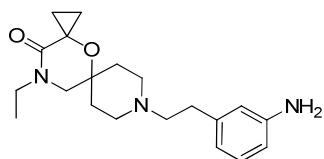


A una disolución del intermedio 4D (0.106 g, 0.353 mmol) en DMF seco (3.5 ml) se añadió NaH (16 mg, 60% en peso en aceite mineral, 0.233 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min, a continuación se añadió yodometano (0.024 ml, 0.388 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título como su base libre (25 mg, 23% de rendimiento).

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

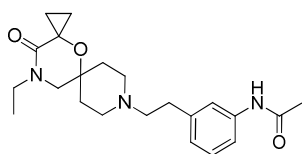
HPLC, tiempo de retención: 3.53 min; MS: 315.1 (M+H).

Ejemplo 56: 8-(3-aminofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



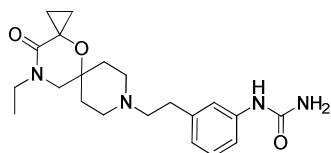
Una mezcla del ejemplo 19 (0.139 g, 0.372 mmol), y paladio (14 mg, 10% en peso sobre carbón activo) en metanol (3 ml) se agitó a t.a. con 4 bares de H₂ durante toda la noche. A continuación, los sólidos se eliminaron por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para obtener el compuesto del título (0.129 g, rendimiento cuant.). HPLC, tiempo de retención: 2.98 min; MS: 344.1 (M+H).

Ejemplo 57: *N*-[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]acetamida



A una disolución del ejemplo 56 (0.060 g, 0.175 mmol) y trietilamina (0.036 ml, 0.262 mmol) en diclorometano (1.8 ml), se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0.014 ml, 0.192 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió agua, y la fase acuosa se lavó con diclorometano, se basificó con una disolución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho de resina ácida de intercambio iónico (SCX), para obtener el compuesto del título (0.048 g, 72% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.00 min; MS: 386.1 (M+H).

Ejemplo 58: [3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]urea



5

10

15

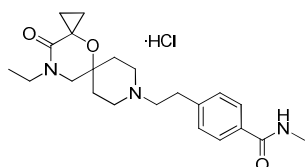
20

A una disolución del ejemplo 56 (0.060 g, 0.175 mmol) en una mezcla de ácido acético:agua 1:1.5 (1 ml), se añadió cianato de potasio (0.021 g, 0.262 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. Se añadió disolución acuosa sat. de NaHCO₃ y la fase acuosa se lavó con diclorometano, se basificó con una disolución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho de resina ácida de intercambio iónico (SCX), para obtener el compuesto del título (0.031 g, 46% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 2.79 min; MS: 387.1 (M+H).

25

Ejemplo 59: clorhidrato de 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N-metilbenzamida

30



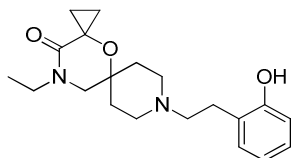
Una mezcla del ejemplo 22 (0.054 g, 0.140 mmol) y disolución de metilamina (1 ml, 33% en etanol 8.1 mmol) se calentó a 100 °C en un tubo sellado durante toda la noche. A continuación se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para

obtener el compuesto del título como su base libre (0.021 g, 39% de rendimiento).

El compuesto anterior se convirtió en su sal de clorhidrato tal como se describe en el ejemplo 1.

HPLC, tiempo de retención: 2.81 min; MS: 386.2 (M+H).

Ejemplo 60: 12-etil-8-(2-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



A una disolución del ejemplo 26 (0.078 g, 0.217 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro (0.65 ml, 1 M en diclorometano, 0.65 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante un periodo de 2 h. A continuación se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M hasta pH 8-9 y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice con un gradiente desde diclorometano hasta metanol:diclorometano (1:4) para obtener el compuesto del título (0.032 g, 43% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3.71 min; MS: 345.2 (M+H).

Este método se utilizó para la preparación de los ejemplos 61-62 partiendo de los correspondientes ejemplos descritos anteriormente:

5

10

15

20

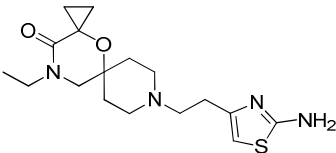
25

30

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+ H) (M+ H)
61		12-etil-8-(3-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	3.05	345.1
62		clorhidrato de 12-etil-8-(4-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	2.92	345.2

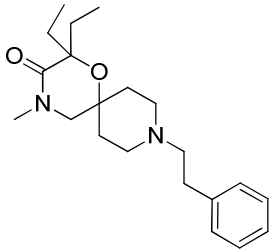
Donde se indica, las sales de clorhidrato se prepararon como se describe en el ejemplo 1.

Ejemplo 63: 8-[2-(2-aminotiazol-4-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12- diazaspiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona



A una disolución del ejemplo 21 (0.070 g, 0.155 mmol) en diclorometano (2.2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0.60 ml, 7.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante toda la noche. A continuación se añadió una disolución sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, C₁₈, gradiente de NH₄HCO₃ acuoso (pH 8) hasta acetonitrilo, para obtener el compuesto del título (0.015 g, 28% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 2.60 min; MS: 351.2 (M+H).

Los **Ejemplos 64 a 94** se prepararon conforme con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, usando los materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Tiempo de ret. (min)	MS (M+H)
64		2,2-diethyl-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.19	345.2

5

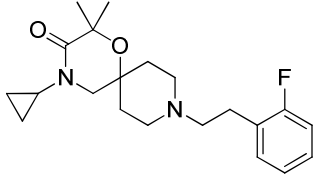
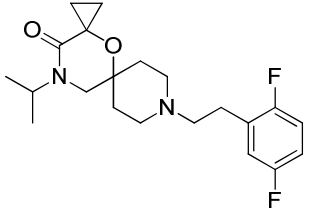
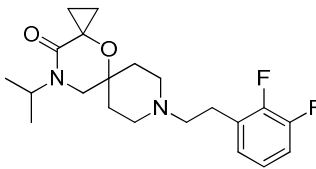
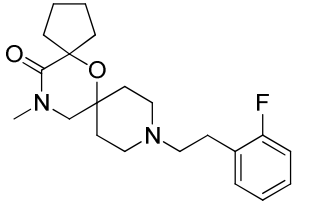
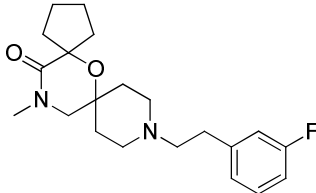
10

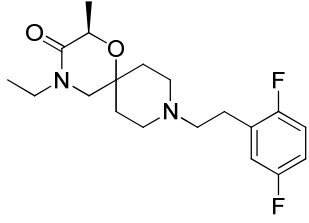
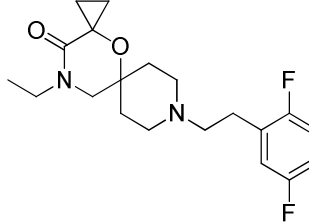
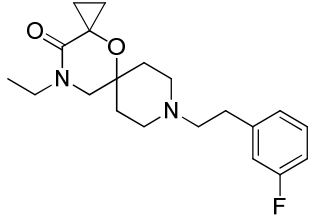
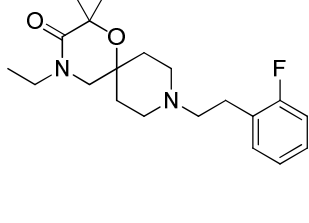
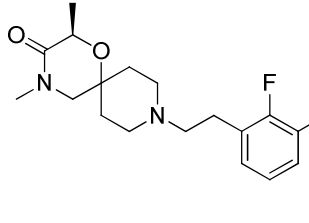
15

20

25

30

65		4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.06 (método B)	361.2
66		8-(2,5-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4.28	379.2
67		8-(2,3-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona	4.26	379.2
68		10-(2-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona	4.19	361.2
69		10-(3-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona	4.18	361.2

		5.3]pentadecan-15-ona		
5	70		3.77	353.1
10				
15	71		4	365.2
20				
25	72		3.87	347.2
30	73		3.88	347.2
	74		3.56	339.1

5

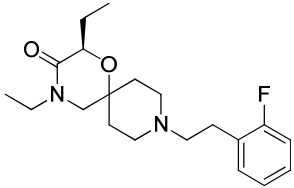
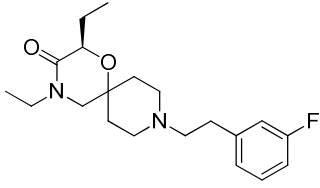
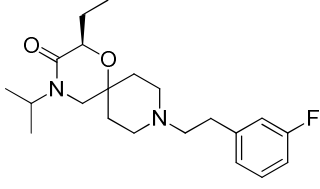
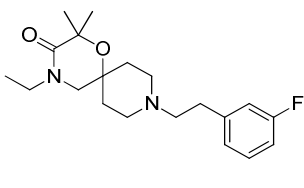
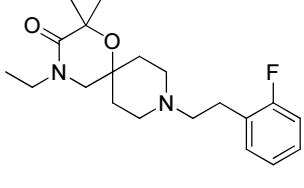
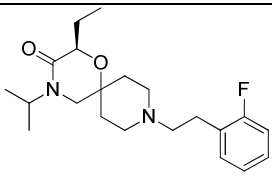
10

15

20

25

30

75		(<i>R</i>)-2,4-diethyl-9-(2-fluorophenethyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-one	4.07	349.2
76		(<i>R</i>)-2,4-diethyl-9-(3-fluorophenethyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-one	4.07	349.2
77		(<i>R</i>)-2-ethyl-9-(3-fluorophenethyl)-4-isopropyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-one	4.31	363.2
78		4-ethyl-9-(3-fluorophenethyl)-2,2-dimethyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-one	3.9	349.2
79		4-ethyl-9-(2-fluorophenethyl)-2,2-dimethyl-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-one	3.91	349.2
80		(<i>R</i>)-2-ethyl-9-(2-fluorophenethyl)-4-isopropyl-1-oxa-	4.2	363.2

5

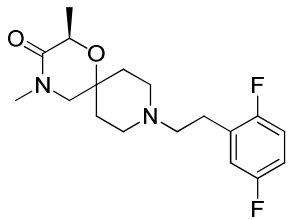
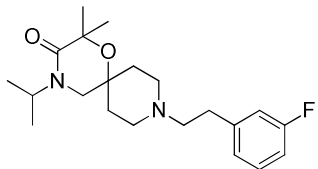
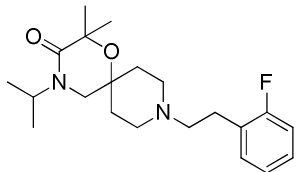
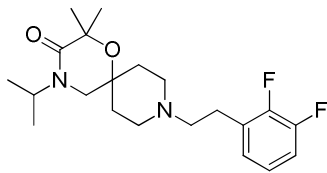
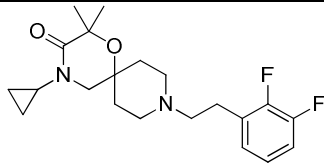
10

15

20

25

30

		4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona		
81		(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.46	339.1
82		9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.09	407.2
83		9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.1	363.2
84		9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.42 (método B)	381.2
85		4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-	4.19 (método B)	379.2

5

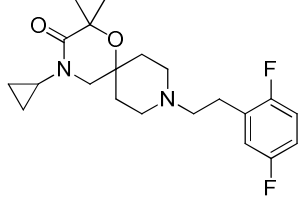
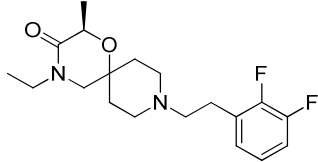
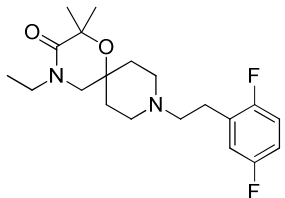
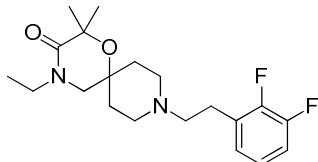
10

15

20

25

30

		2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	odo B)	
86		4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.20 (mét odo B)	379. 2
87		(R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.83 (mét odo B)	353. 2
88		9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.12 (mét odo B)	367. 2
89		9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.13 (mét odo B)	367. 2

5

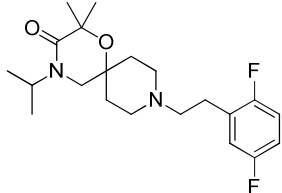
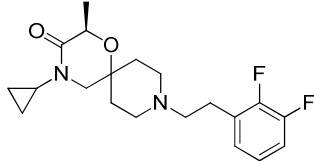
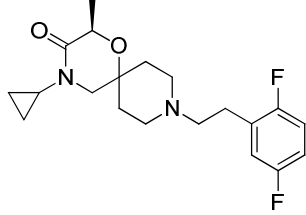
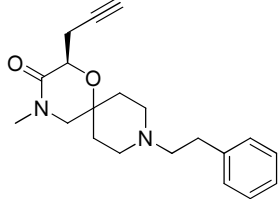
10

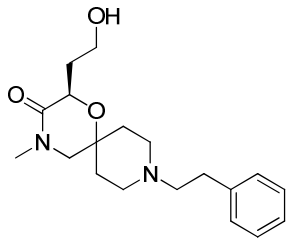
15

20

25

30

90		9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	4.39 (método B)	381.2
91		(R)-4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.90 (método B)	365.1
92		(R)-4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona	3.89 (método B)	365.2
93		(R)-4-metil-9-fenetil-2-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona (1*)	3.47	327.2

5	94		(R)-2-(2-hidroxietyl)-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona (2*)	2.74	333.2
---	----	---	--	------	-------

10

15

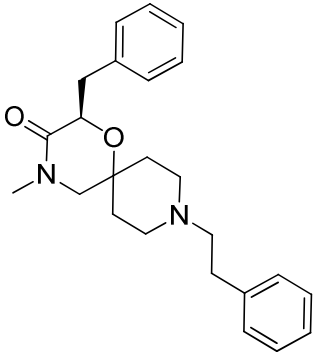
1*. Obtenido mediante resolución de la HPLC preparativa quiral del compuesto racémico. Condiciones: Columna: AS-H; Temperatura: ambiente; Caudal: 15 ml/min; Fase móvil: n-Heptano/(EtOH+ 0.33% DEA) 85/15 v/v

20

2*. Obtenido mediante resolución de la HPLC preparativa quiral del compuesto racémico. Condiciones: Columna: AS-H; Temperatura: ambiente; Caudal: 10 ml/min; Fase móvil: n-Heptano/(IPA+ 0.33% DEA) 70/30 v/v

25

Ejemplo 95: (R)-2-bencil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona



El método alternativo descrito para la síntesis del Ejemplo 11 se aplicó con algunas modificaciones menores para preparar el precursor racémico. En el Paso 1, se usó cloruro de cinamoilo como agente acilante, y en el Paso 2 la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en vez de mantenerse a -78 °C para

alcanzar la ciclización. El compuesto del título se obtuvo después de la separación de HPLC preparativa quiral. Condiciones: Columna: OJ; Temperatura: ambiente; Caudal; 15 mL/min, Fase móvil: n-Heptano/(EtOH + 0.33% DEA) 70/30 v/v.

HPLC, tiempo de retención: 4.36 min, MS: 379.2 (M+H).

Tabla de los Ejemplos con unión al receptor opioide μ y al receptor σ_1 :

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

Ensayo de un radioligando del receptor σ_1 humano

Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de ensayo al receptor σ_1 humano, se utilizaron 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 una suspensión de las membranas y [^{3} H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia de tampón o de Haloperidol 10 μ M para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a un pH de 8. Las placas se incubaron a 37 °C durante 120 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un

contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

Ensayo de un radioligando del receptor opioide μ - humano

Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de ensayo al receptor opioide μ -humano, se utilizaron membranas de células CHO-K1 transfectadas y [^3H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 20 μg de una suspensión de las membranas y [^3H]-DAMGO 1 nM en ausencia o presencia de tampón o de Naloxona 10 μM para la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM y MgCl_2 5 mM a un pH de 7.4. Las placas se incubaron a 27°C durante 60 minutos. Después del periodo de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7.4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de cintilación EcoScint.

Resultados:

Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan compuestos que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor opioide μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos

receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

- 5
- Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 y al receptor opioide μ expresada como K_i :
- + Ambas K_i - μ y K_i - σ_1 $\geq$ 500 nM

++ Una K_i <500 nM mientras que la otra K_i es

10 $\geq$ 500 nM

+++ Ambas K_i - μ y K_i - σ_1 < 500 nM

++++ Ambas K_i - μ y K_i - σ_1 < 100 nM

15

Todos los compuestos preparados en la presente solicitud muestran unión al receptor σ_1 y el receptor opioide μ , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

20

Ej.	Unión dual de μ y σ_1
1	+
2	+
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++++
8	++++
9	+
10	+
11	+++
12	+
13	+

30

5

10

15

20

25

30

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	++++
43	+++
44	+++
45	++

5

10

15

20

25

30

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	++++

5

10

15

20

25

30

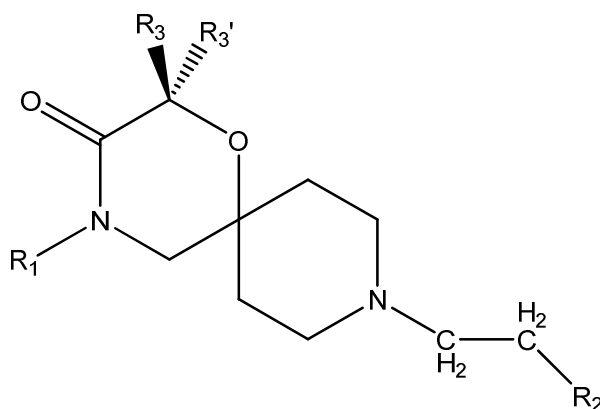
78	+++
79	++++
80	++++
81	++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++
86	++++
87	++
88	+++
89	++
90	++++
91	++
92	+++
93	+
94	++
95	++

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES:

Habiéndose descrito la invención como antecede, se
 reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
 reivindicaciones:

1. Compuesto de Fórmula I



(I)

donde

R₁ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido,

donde el cicloalquilo en R₁ si está sustituido también en alquilocicloalquilo está sustituido con sustituyentes seleccionados entre -R_{4'''}, halógeno, -SR_{4'''}, -CN, haloalquilo, -NR_{4'''}R_{4'''},

donde el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en R₁ si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, -CN, haloalquilo;

R₂ es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido,

donde el arilo o el heterociclilo en R₂, si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre -R₄, -OR₄, halógeno, =O, -OCH₂CH₂OH, -SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -CN, haloalquilo, -haloalcoxi, -NR_{4'''}R_{4'''}, -NO₂, -

$\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_4'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_4''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'\text{R}_4''$;

R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilcicloalquilo C_{4-7} sustituido o no sustituido, alquilarilo C_{4-7} sustituido o no sustituido; arilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo C_{4-7} sustituido o no sustituido,

donde el arilo, el heterociclilo o el cicloalquilo en R_3 si están sustituidos también en alquilarilo, alquilcicloalquilo o alquilheterociclilo están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-\text{R}_4$, $-\text{OR}_4$, halógeno, $=\text{O}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SR}_4$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{CN}$, haloalquilo, $-\text{haloalcoxi}$, $-\text{NR}_4\text{R}_4'''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_4'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_4''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'\text{R}_4''$

y donde el alquilo, el alquenilo y el alquinilo tal como se han definido para R_3 si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-\text{OR}_4$, halógeno, $-\text{CN}$, haloalquilo;

R_3' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o alquinilo C_{2-6} no sustituido,

Como alternativa, R_3 y R_3' tomados junto con el átomo de C de conexión pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido

donde el cicloalquilo en R_3 y R_3' tomados conjuntamente, si está sustituido, está sustituido con sustituyentes seleccionados entre $-\text{R}_4$, $-\text{OR}_4$, halógeno, $=\text{O}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SR}_4$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_4$, $-\text{CN}$, haloalquilo, $-\text{haloalcoxi}$, $-\text{NR}_4\text{R}_4'''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{SO}_2\text{R}_4'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_4''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_4'$, $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'\text{R}_4''$

R_4 , R_4' y R_4'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido;

donde el cicloalquilo en R_4 , R_4' o R_4'' , si está sustituido, está sustituido con sustituyentes seleccionados entre $-R_4'''$, halógeno, $-SR_4'''$, $-CN$, haloalquilo o $-NR_4'''R_4'''$,

donde el alquilo, el alquenilo y el alquinilo en R_4 , R_4' o R_4'' si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-CN$, haloalquilo;

R_4''' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o $-Boc$;

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

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R_1 es alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido, alquilocicloalquilo C_{4-7} no sustituido,

R_2 es arilo monocíclico sustituido o no sustituido o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido

donde el arilo, o heterociclilo, si están sustituidos, están sustituidos con sustituyentes seleccionados entre $-R_4$, $-OR_4$, halógeno, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-CN$, haloalquilo, $-haloalcoxi$, $-NR_4R_4'''$, $-NO_2$, $-NR_4C(O)R_4'$, $-$

$\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{4'}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{4'}$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_{4'}\text{R}_{4''}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_{4'}$,
 $-\text{NR}_4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{4'}\text{R}_{4''}$;

R_3 es alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no
 5 sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no
 sustituido, alquilocicloalquilo C_{4-7} no sustituido, alquilarilo
 C_{4-7} no sustituido, arilo C_{3-6} no sustituido, heterociclilo C_{3-6}
 no sustituido o alquilheterociclilo C_{4-7} no sustituido;

10 $\text{R}_{3'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno
 C_{2-6} no sustituido o alquino C_{2-6} no sustituido,

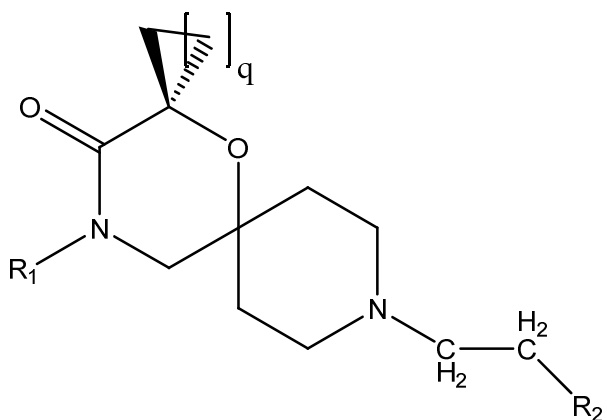
como alternativa, R_3 y $\text{R}_{3'}$ tomados junto con el átomo de C
 de conexión pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido;

15 R_4 , $\text{R}_{4'}$ y $\text{R}_{4''}$ se seleccionan independientemente entre
 hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no
 sustituido o alquino C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no
 20 sustituido;

$\text{R}_{4'''}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno
 C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o -Boc;

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

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o
 2 donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula
 I'



(I')

donde q es 1, 2, 3 o 4,

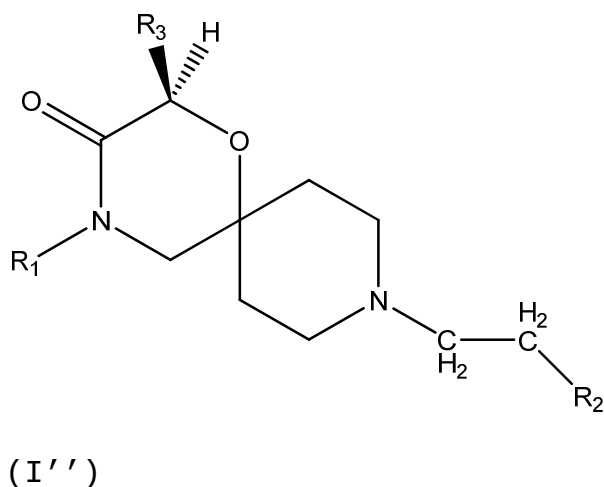
donde R₁ y R₂ son como ya se han definido en las reivindicaciones anteriores para el compuesto de fórmula (I);

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

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde q es 1;

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

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I''



15 donde R₁, R₂ y R₃ son como se han definido en las reivindicaciones anteriores para el compuesto de fórmula (I);

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

25 uno de sus solvatos correspondientes.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde en el compuesto de fórmula I

30 R₁ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, alquilocicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, donde

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

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C_{3-6} es ciclopropilo;

preferentemente el alquilo es alquilo C_{1-4} seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo, butilo;

más preferentemente R_1 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido o ciclopropilo no sustituido;

y/o

R_2 es arilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido, donde

el arilo monocíclico es fenilo sustituido o no sustituido;

el heterociclilo monocíclico es un sistema anular heterocíclico de un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, tiazol, tetrahidropirano, morfolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, pirrol, pirazina, oxipirrolidina, pirimidina, preferentemente el heterociclo es piridina o tiazol;

más preferentemente, R_2 es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o tiazol sustituido o no sustituido;

R_3 es 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 C_{3-6} sustituido o no sustituido,

alquilocicloalquilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, alquilarilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, arilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, alquilheterociclilo C₄₋₇ sustituido o no sustituido, donde

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

el alquenilo es alquenilo C₂₋₆, como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

el alquinilo es alquinilo C₂₋₆ como etino, propino, butino, pentino o hexino, preferentemente propino,

el arilo es fenilo,

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

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

preferentemente el alquilo es alquilo C₁₋₄ seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo, butilo;

más preferentemente R₃ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido o isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o CH₂CH₂OH;

R_{3'} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o alquinilo C₂₋₆ no sustituido; en el que

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

el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

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

más preferentemente R₃ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o -CH₂CH₂OH, mientras que R_{3'} es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o etilo sustituido o no sustituido;

con mayor preferencia R₃ es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido, propino no sustituido,

bencilo no sustituido o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mientras que R_3' es metilo no sustituido o etilo no sustituido;

incluso más preferentemente R_3 es metilo no sustituido, etilo no sustituido, isopropilo no sustituido, bencilo no sustituido, propino no sustituido o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, mientras que R_3' es hidrógeno.

o R_3 y R_3' tomados junto con el átomo de C de conexión pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; donde

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C_{3-6} es ciclopropilo;

R_4 , R_4' y R_4'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; donde

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

el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

más preferentemente R_4 , R_4' y R_4'' son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.

R_4''' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o $-\text{Boc}$, en el que

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

5 el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

10 más preferentemente $R_{4''}$ es hidrógeno o -Boc;

más preferentemente R_4 , $R_{4'}$ y $R_{4''}$ son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, mientras que $R_{4'''}$ es hidrógeno o -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
20 proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que es un compuesto de fórmula I, donde

R_1 es alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no
30 sustituido, alquilcicloalquilo C_{4-7} no sustituido, donde

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

el alquenilo C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno;

el alquinilo C_{2-6} se selecciona preferentemente a partir de etino, propino, butino, pentino o hexino;

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferentemente el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo;

preferentemente el alquilo es alquilo C₁₋₄ seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo o butilo;

más preferentemente R₁ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido o ciclopropilo sustituido o no sustituido.

y/o

R₂ es arilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido, donde el arilo es fenilo;

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, tiazol, tetrahidropirano, morfolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, pirrol, pirazina, oxipirrolidina, pirimidina, preferentemente el heterociclo es piridina o tiazol;

más preferentemente, R₂ es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o tiazol sustituido o no sustituido;

R₃ es alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido, alquilcicloalquilo C₄₋₇ no sustituido, alquilarilo C₄₋₇ no sustituido, arilo C₃₋₆ no sustituido, heterociclilo C₃₋₆ no sustituido, alquilheterociclilo C₄₋₇ no sustituido, donde

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

el alquenilo C₂₋₆, se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

el arilo es fenilo,

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

el cicloalquilo C₃₋₆ se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; preferentemente el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo;

preferentemente el alquilo es alquilo C₁₋₄ seleccionado a partir de metilo, etilo, propilo o butilo;

más preferentemente R₃ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido o isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o -CH₂CH₂OH;

R_{3'} es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido; en el que

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

el alquenilo C₂₋₆ se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

preferentemente R_{3'} es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o etilo sustituido o no sustituido;

más preferentemente R₃ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o -CH₂CH₂OH; mientras que R_{3'} es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido o etilo sustituido o no sustituido;

con mayor preferencia R₃ es metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, propino sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o -CH₂CH₂OH; mientras que R_{3'} es hidrógeno;

o

R_3 y R_3' tomados junto con el átomo de C de conexión forman un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido; donde

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, más preferentemente es ciclopropilo o ciclopentilo;

R_4 , R_4' y R_4'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, o alquino C_{2-6} no sustituido, cicloalquilo C_{3-6} no sustituido; donde

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

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

el cicloalquilo C_{3-6} se selecciona preferentemente a partir de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

más preferentemente R_4 , R_4' y R_4'' son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.

R_4''' es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o -Boc, en el que

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

el alqueno C_{2-6} , se selecciona preferentemente a partir de etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno,

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

más preferentemente R_4''' es hidrógeno o -Boc;

más preferentemente R_4 , R_4' y R_4'' son hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, mientras que R_4''' es hidrógeno o -Boc;

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

8. Compuesto conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el compuesto se selecciona a partir de

- 12-etil-8-{2-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-[2-(3-fluoropiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-{2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-[2-(3-cloropiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-[2-(6-aminopiridin-2-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

- 12-isopropil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 5 • 12-isopropil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona clorhidrato
- 12-etil-8-[2-(piridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 10 • (R)-2,4-dimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 12-etil-8-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 15 • 12-etil-8-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-[2-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 20 • 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benceno-1-sulfonamida
- 25 • 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N-metilbenceno-1-sulfonamida
- 30 • 12-etil-8-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- (R)-4-etil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 12-etil-8-(3-nitrofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-(3-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona

- terc-butil (4-(2-(12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il)etil)tiazol-2-il)carbamato
- 5 • metil 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzoato
- 12-etil-8-[2-(piridin-4-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 10 • 12-etil-8-[2-(piridin-3-il)etil]-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-(4-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 15 • 12-etil-8-(2-metoxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)benzonitrilo
- 20 • 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N,N-dimetilbenzamida
- 25 • 8-[2-fluorofenetil]-12-metil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-[2-fluorofenetil]-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 30 • (R)-2-isopropil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-4-etil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2-etil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

- (R)-4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 5 • (R)-4-isopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(2-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 10 • (R)-9-(3-fluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 15 • (R)-4-ciclopropil-2-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-4-ciclopropil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 20 • (R)-4-etil-9-(3-fluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- Clorhidrato de 8-(3-fluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 25 • (R)-2,4-dimetil-9-(3-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 30 • (R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometoxi)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(2-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(3-fluorofenetil)-2-isopropil-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2,4-dimetil-9-(2-(trifluorometil)fenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

- (R)-9-(2,6-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 5 • (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 10 • (R)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 15 • 2,2,4-trimetil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 12-metil-8-fenetil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 20 • 8-(3-aminofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- N-[3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]acetamida
- 25 • [3-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)fenil]urea
- 4-(2-{12-etil-13-oxo-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-8-il}etil)-N-metilbenzamida
- 30 • 12-etil-8-(2-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-(3-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- Clorhidrato de 12-etil-8-(4-hidroxifenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3] tridecan-13-ona

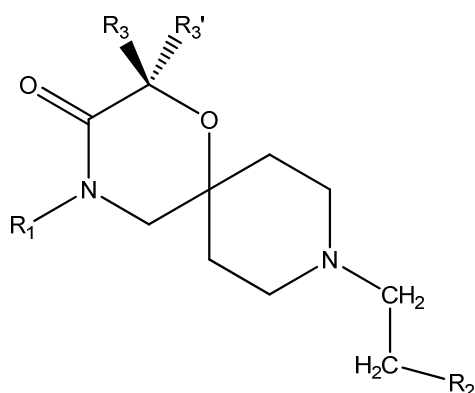
- 8-[2-(2-aminotiazol-4-il)etil]-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 5 • 2,2-dietil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 4-ciclopropil-9-(2-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 10 • 8-(2,5-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 8-(2,3-difluorofenetil)-12-isopropil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 15 • 10-(2-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona
- 10-(3-fluorofenetil)-14-metil-6-oxa-10,14-diazadispiro[4.1.5.3]pentadecan-15-ona
- 20 • (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 8-(2,5-difluorofenetil)-12-etil-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 25 • 12-etil-8-(3-fluorofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 12-etil-8-(2-fluorofenetil)-4-oxa-8,12-diazadispiro[2.1.5.3]tridecan-13-ona
- 30 • (R)-9-(2,3-difluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2,4-dietil-9-(2-fluorofenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2,4-dietil-9-(3-fluorofenetil)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2-etil-9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

- 4-etil-9-(3-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 5 • 4-etil-9-(2-fluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2-etil-9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 10 • (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-2,4-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 9-(3-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 15 • 9-(2-fluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 9-(2,3-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 20 • 4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 25 • (R)-9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 30 • 9-(2,3-difluorofenetil)-4-etil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- 9-(2,5-difluorofenetil)-4-isopropil-2,2-dimetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-4-ciclopropil-9-(2,3-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-4-ciclopropil-9-(2,5-difluorofenetil)-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona

- (R)-4-metil-9-fenetil-2-(prop-2-in-1-il)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
- (R)-2-(2-hidroxietil)-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, o
- (R)-2-bencil-4-metil-9-fenetil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona;

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

9. El proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



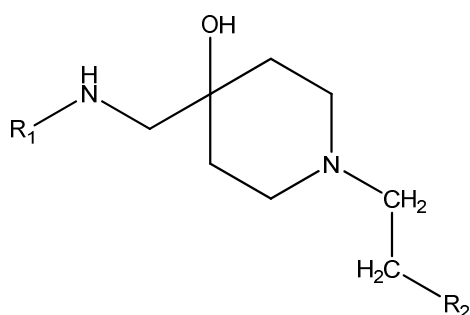
(I)

donde

R_1 , R_2 , R_3 y R_3' son como se han definido en las reivindicaciones anteriores;

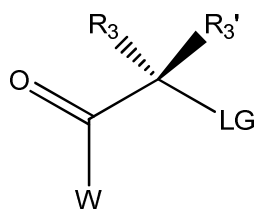
que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



(V)

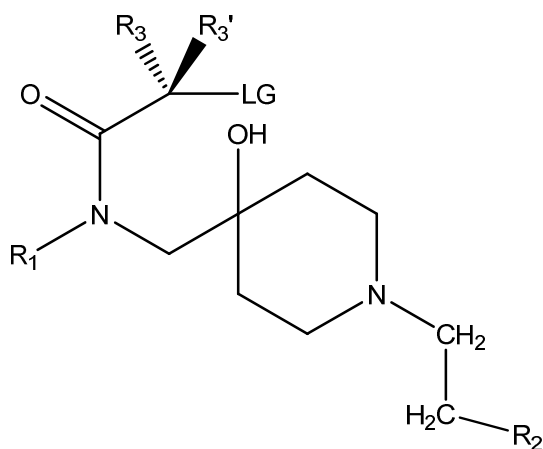
con un compuesto de fórmula VI



(VI)

donde W y LG son grupos salientes, R_3 , y R_3' son como se han definido en las reivindicaciones anteriores;

para obtener un compuesto de fórmula VII

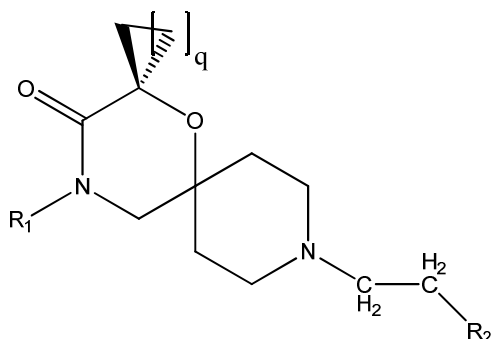


(VII)

y

(b) Llevar a cabo una ciclación del compuesto resultante en un disolvente adecuado, en presencia de una base fuerte y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo.

10. El proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I')

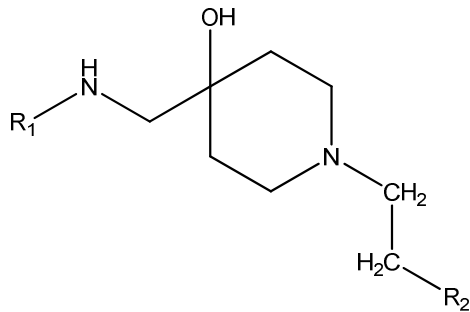


(I')

donde q es 1, 2, 3, o 4 y R₁, y R₂ son como se han definido en las reivindicaciones anteriores;

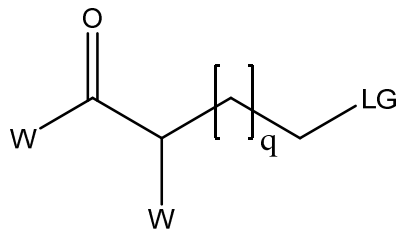
que comprende las etapas de

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V



(V)

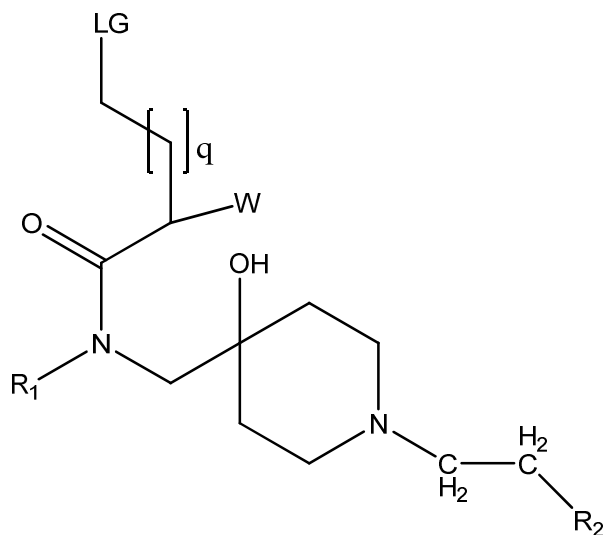
con un compuesto de fórmula XX



(XX)

donde W y LG son grupos salientes, q es como se ha definido en las reivindicaciones anteriores;

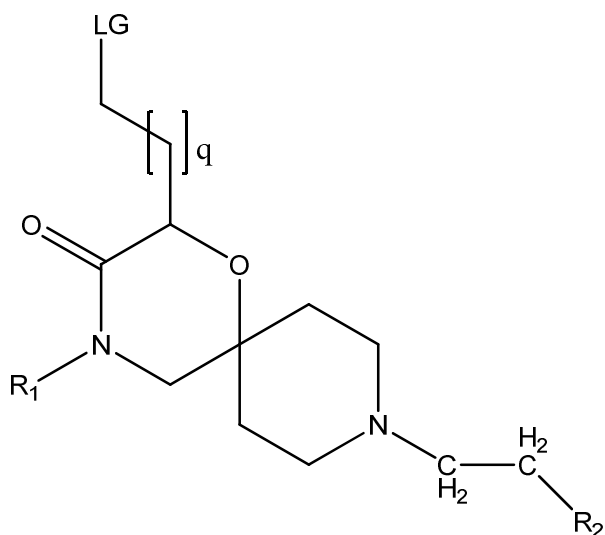
para obtener un compuesto de fórmula XXI



(XXI)

donde W y LG son grupos salientes, q es como se ha definido en las reivindicaciones anteriores;

(b) llevar a cabo una ciclación del compuesto resultante en un disolvente adecuado, en presencia de una base fuerte y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo; para obtener un compuesto de fórmula XXII;



(XXII)

(f) y tratar con una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada, preferentemente con enfriamiento.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar como un medicamento.

13. Un compuesto según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor de

medio a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.

5

10

15

20

25

30

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos con actividad farmacológica dual contra tanto el receptor sigma (σ) como el receptor opioide μ y más particularmente a compuestos de diazaspiro undecano que presentan esta actividad farmacológica, a procesos para preparar tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.