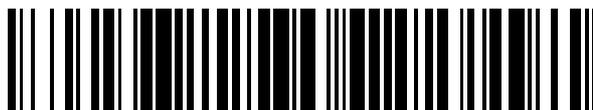


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 625**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 211/56** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2016 PCT/EP2016/001309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17016668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 16744665 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3328847**

54 Título: **Derivados de N-(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-N-fenil)propionamida y compuestos relacionados como ligandos duales de receptores sigma 1 y opioide mu y para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

**29.07.2015 EP 15382391**

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

**14.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GARCIA-LOPEZ, MONICA y  
ALMANSA-ROSALES, CARMEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 760 625 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de *N*-(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-fenil)propionamida y compuestos relacionados como ligandos duales de receptores sigma 1 y opioide mu y para el tratamiento del dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad farmacológica dual hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) y el receptor opioide  $\mu$  (MOR o receptor opioide mu), a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

10 **Antecedentes de la invención**

La gestión adecuada 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 del dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como la depresión, la ansiedad y el insomnio, las cuales producen pérdidas asociadas con 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 esteroideos (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan de ser idóneas en lo que respecta a su índice de seguridad. Todas ellas 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 (mu, kappa y gamma), los cuales 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  $\mu$  (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, su 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 ( $\sigma_1$ ) se descubrió hace 35 años y al principio se asignó a un subtipo nuevo de la familia de opioides, pero posteriormente y basándose en los estudios de los enantiómeros de SKF-10,047, se estableció su naturaleza independiente. El primer vínculo del receptor  $\sigma_1$  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)], quienes lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, basándose en el descubrimiento de que los agonistas del receptor  $\sigma_1$  contrarrestaban la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor  $\sigma_1$ , tales como el haloperidol, la fomentaban.

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor  $\sigma_1$  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  $\sigma_1$  desactivado, los cuales no muestran ningún fenotipo obvio y perciben estímulos sensoriales de forma normal, fue un hito clave en esta labor. Se observó que en las afecciones fisiológicas las respuestas de los ratones con el receptor  $\sigma_1$  desactivado a estímulos mecánicos y térmicos no se podían diferenciar de las 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  $\sigma_1$  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  $\sigma_1$  y propiciaron la promoción de un compuesto, S1RA, a ensayos clínicos para el tratamiento de diferentes estados de dolor. 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  $\sigma_1$  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.

El dolor es de naturaleza multimodal, 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 las terapias existentes es una práctica clínica habitual y se están realizando numerosos esfuerzos centrados en evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en estudios 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 consiguiente, se necesitan con urgencia agentes terapéuticos innovadores para satisfacer esta necesidad médica no cubierta.

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, sigue siendo necesario 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" satisfactorias, es decir, unas propiedades farmacéuticas satisfactorias relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la 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 combinando en un solo compuesto la unión a dos receptores diferentes relevantes para el tratamiento del dolor. Esto se logró principalmente mediante los compuestos de acuerdo con la invención que se unen al receptor opioide  $\mu$  y al receptor  $\sigma_1$ .

El documento WO2015/091939 da a conocer, por ejemplo, N-(3-(1-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)fenil)propano-2-sulfonamida y compuestos relacionados que tienen actividad dual tanto hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) como el receptor opioide  $\mu$  (MOR o receptor opioide mu) para el tratamiento del dolor.

Los documentos WO 03/048154 A1, PATEL S D ET AL (BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, n.º 20, 2008, páginas 5689-5693), el documento WO 2006/021544 A1, EP 0 252 670 A2, DE 27 28 588 A1 y WO 2015/091939 A1 dan a conocer compuestos que están estructuralmente muy relacionados con los presentes compuestos, pero con una farmacología diferente y usos médicos diferentes.

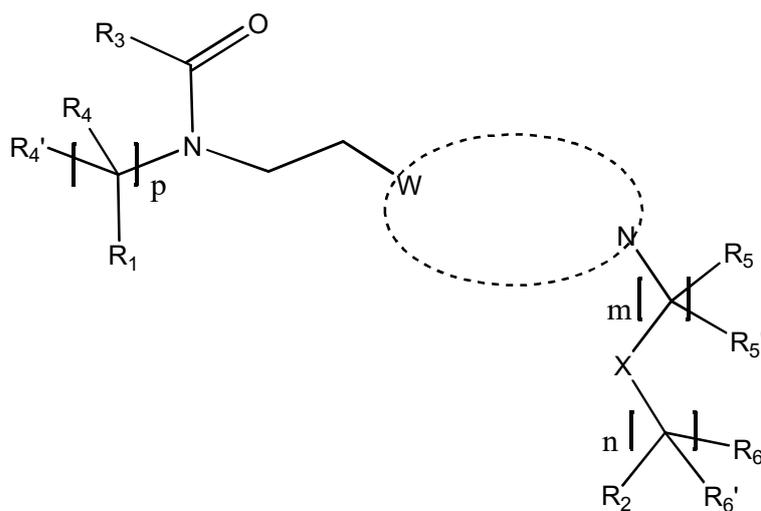
### Sumario de la invención

En esta invención se identificó una familia de derivados de amida estructuralmente distintos que tienen una actividad farmacológica dual hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) y el receptor opioide  $\mu$ , resolviendo así el problema descrito previamente de identificar tratamientos para el dolor alternativos o mejorados al proporcionar dichos compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor  $\sigma_1$  y al receptor opioide  $\mu$  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  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , 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)

5 en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $X$ ,  $W$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se definen más adelante en la descripción detallada.

Un objeto adicional de la invención se refiere al proceso de preparación de compuestos de la fórmula general (I).

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

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

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

### Descripción detallada de la invención

20 La invención se dirige a una familia de derivados de amida estructuralmente distintos que tienen una actividad farmacológica dual hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) y el receptor opioide  $\mu$ .

La invención en un aspecto se dirige a un compuesto que tiene una actividad dual de unión al receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  para su uso en el tratamiento del dolor.

25 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  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , es una realización 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.

30 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema en el que se basa la presente invención se puede resolver utilizando una estrategia analgésica equilibrada multimodal en la que se combinan dos actividades sinérgicas diferentes en un único fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen al receptor opioide  $\mu$  y al receptor  $\sigma_1$ ), de este modo se incrementa la analgesia opioide a través de la activación de  $\sigma_1$  sin incrementar los efectos secundarios no deseables. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor  $\sigma_1$  con el cual el componente de unión al receptor  $\sigma_1$  actúa como adyuvante intrínseco del componente de unión al MOR.

35 Esta solución ofrecía la ventaja de que los dos mecanismos se complementan entre sí con el fin de tratar el dolor y el dolor crónico utilizando dosis necesarias menores y mejor toleradas basándose en la potenciación de la analgesia pero evitando los eventos adversos de los agonistas del receptor opioide  $\mu$ .

45 Un compuesto dual que se une al receptor opioide  $\mu$  y al receptor  $\sigma_1$  muestra un potencial terapéutico muy valioso al lograr una extraordinaria analgesia (mejorada con respecto a la potencia de un componente opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (mayor margen de seguridad en comparación con el del componente opioide solo) al compararse con las terapias opioides existentes.

5 Convenientemente, los componentes duales de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor  $\sigma_1$  y agonismo del receptor opioide  $\mu$ . Cabe destacar, sin embargo, que ambas funcionalidades de “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 bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

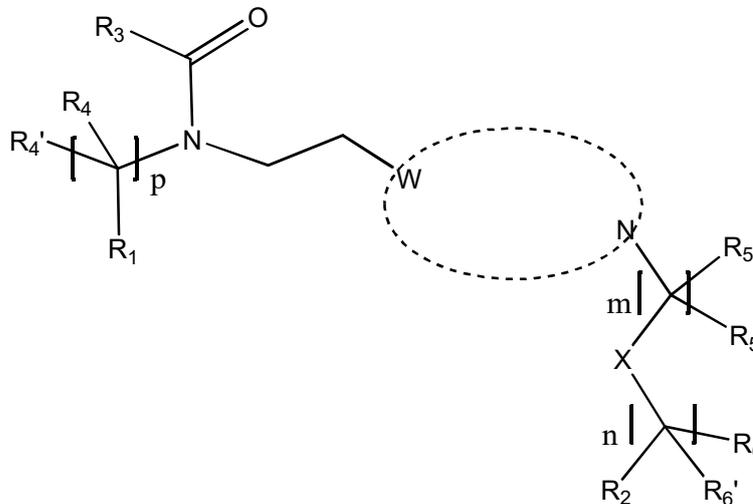
10 Un agonista incrementa la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas totales o agonistas parciales.

15 Además, los dos mecanismos se complementan entre sí ya que los agonistas de MOR tan solo son marginalmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor  $\sigma_1$  presentan efectos excepcionales en modelos de dolor neuropático preclínicos. Así pues, el componente del receptor  $\sigma_1$  aporta acciones analgésicas únicas en el dolor resistente a opioides. Por último, la estrategia 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 la potenciación de la analgesia pero no de los eventos adversos de los agonistas de MOR.

20 Otra ventaja del uso de ligandos múltiples diseñados es que existe un menor riesgo de que se produzcan interacciones entre diferentes fármacos 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, esta estrategia puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y aumentar la aplicación terapéutica en lo que respecta a los fármacos monomecanísticos, ya que hace frente a etiologías más complejas.

25 También se contempla como un modo para mejorar el producto de I+D obtenido utilizando la estrategia de “un fármaco-una diana”, que ha sido cuestionada 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)].

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



(I)

35 en donde

m es 1 o 2;

40 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

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

45 en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_8$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

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

$W$  es nitrógeno o carbono;

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

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

20  $R_3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_7R_7'$  y  $-CH_2OR_7$ ;

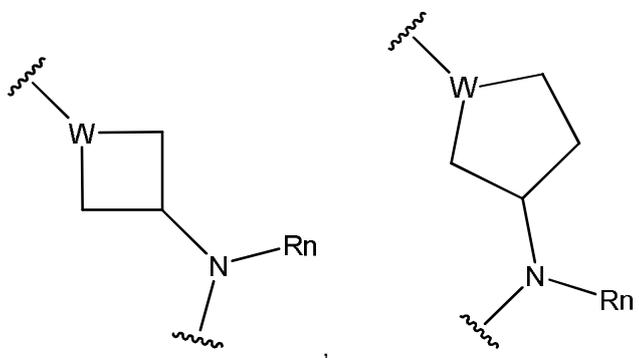
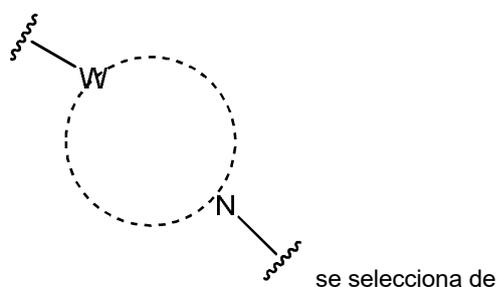
en donde  $R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

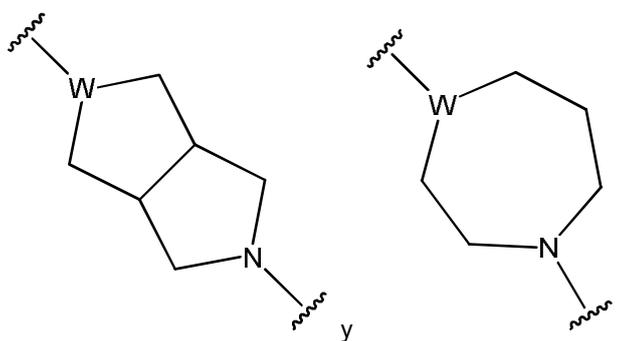
25  $R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido,

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

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

35 y en donde





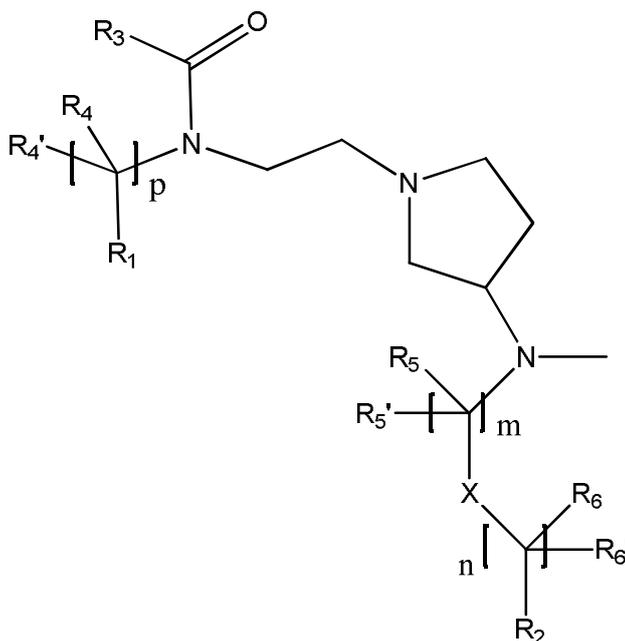
5 en donde  $R_n$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  no sustituido y alquínilo  $C_{2-6}$  no sustituido;

Estos compuestos de acuerdo con la invención están opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En una realización particular, se aplica la siguiente condición:

$-\text{[CR}_5\text{R}_5\text{]}_m\text{-X-(CR}_6\text{R}_6\text{)}_n\text{-R}_2$  no es metilo no sustituido.

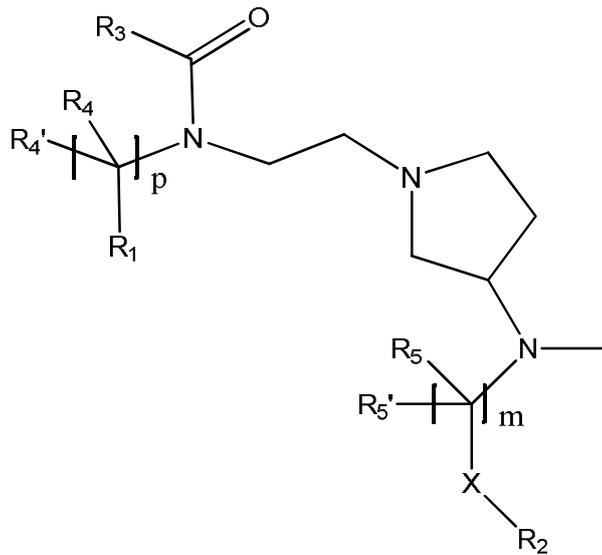
15 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I')



(I')

20 en donde,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son tal como se definen en la descripción.

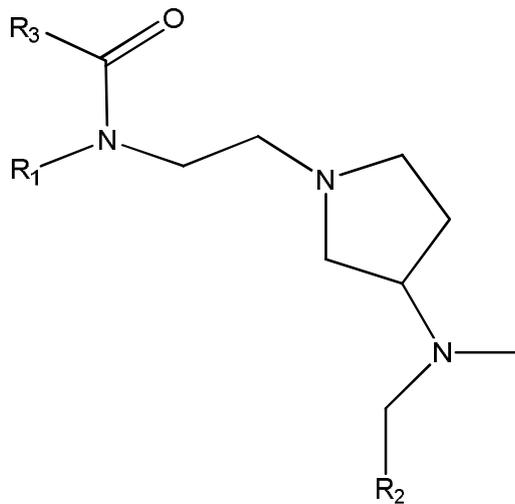
25 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>2</sup>)



(I<sup>2</sup>)

5 en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_4'$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_5'$ ,  $\text{X}$ ,  $m$  y  $p$  son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>3</sup>)



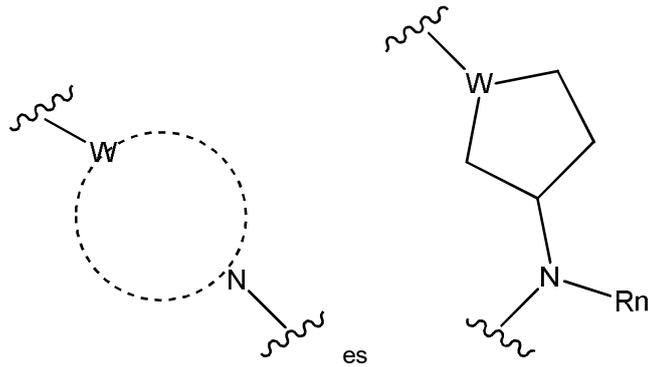
10

(I<sup>3</sup>)

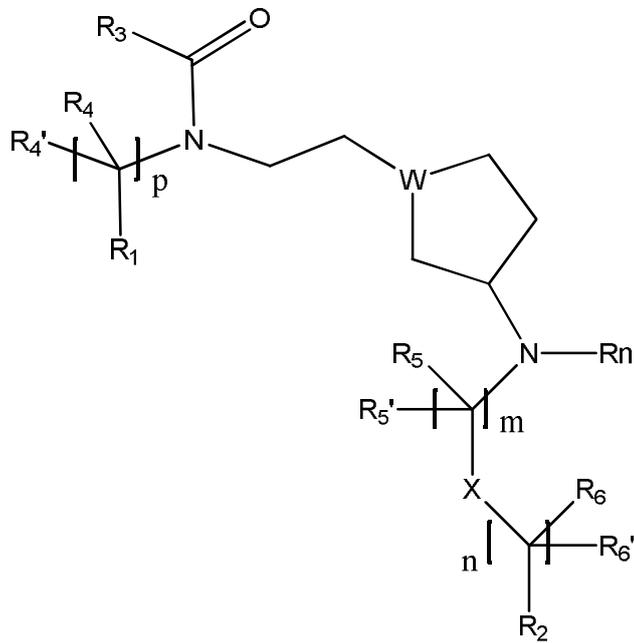
15 en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son tal como se definen en la descripción.

15

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los cuales



los compuestos son, de esta forma, compuestos de fórmula general (I<sup>4</sup>)



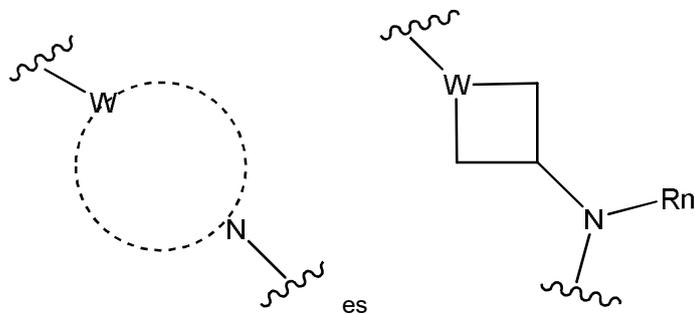
5

(I<sup>4</sup>).

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>', R<sub>n</sub>, X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción.

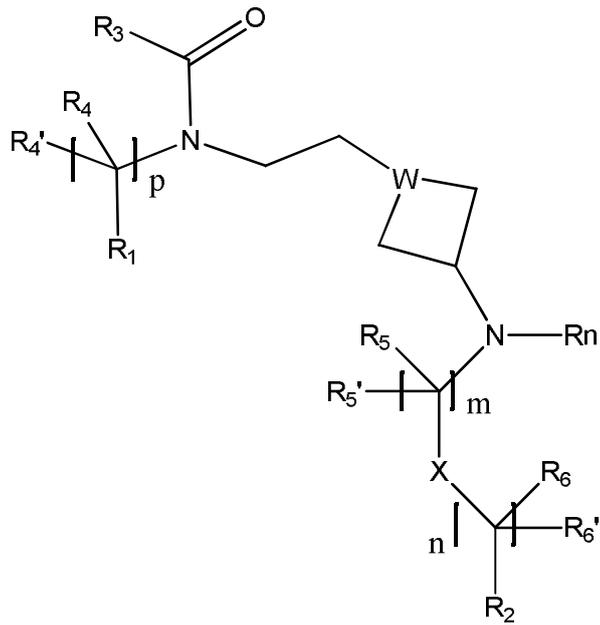
10

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los cuales



15

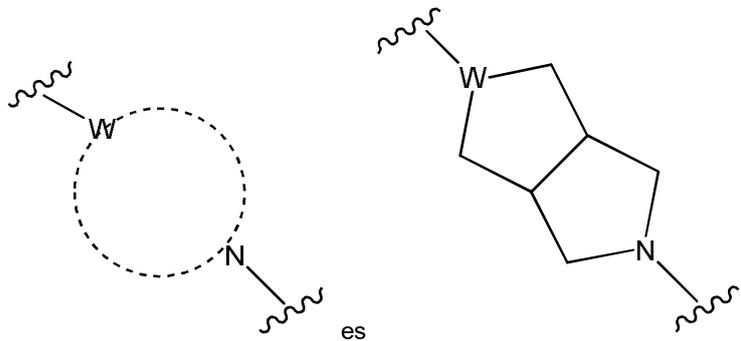
los compuestos son, de esta forma, compuestos de fórmula general (I<sup>5</sup>)



(I<sup>5</sup>).

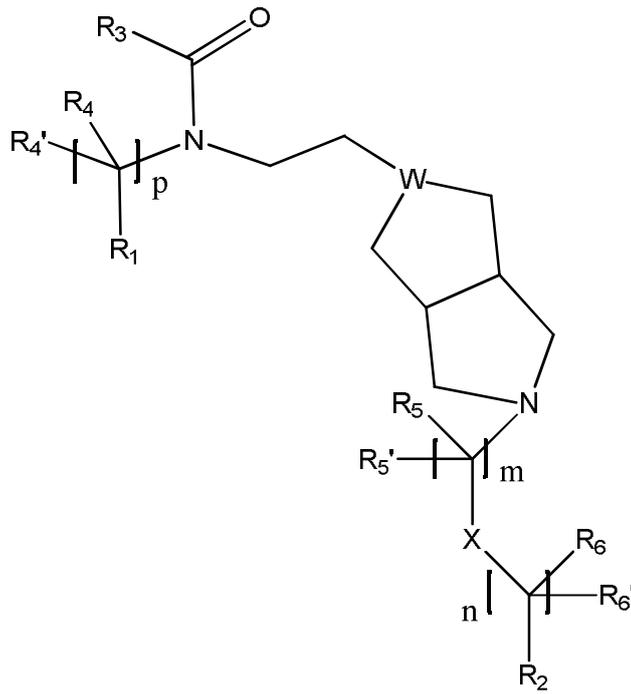
5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>', R<sub>n</sub>, X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los cuales



10

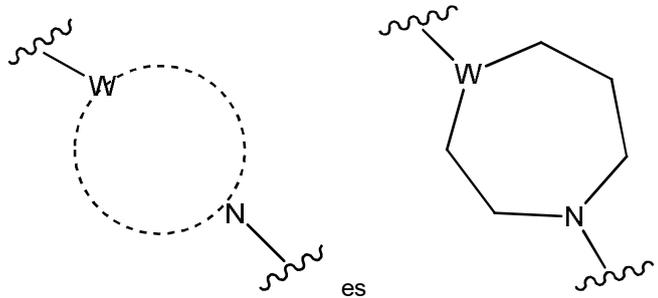
los compuestos son, de esta forma, compuestos de fórmula general (I<sup>6</sup>)



(I<sup>6</sup>);

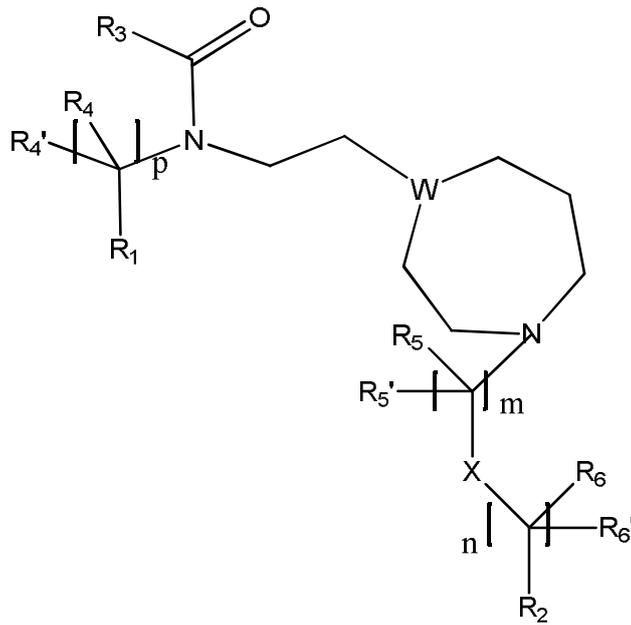
5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>', X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los cuales



10

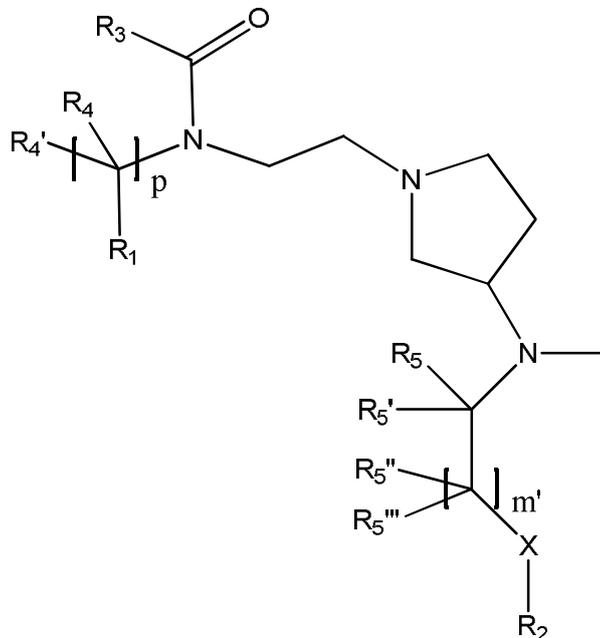
los compuestos son, de esta forma, compuestos de fórmula general (I<sup>7</sup>)



(I<sup>7</sup>);

5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>', X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción.

Para mayor claridad, también se hace referencia a las siguientes afirmaciones que figuran más adelante en las definiciones de sustituciones en alquilo etc. o arilo etc. acerca de que "cuando los diferentes radicales R<sub>1</sub> a (R<sub>13</sub><sup>''''</sup>) R<sub>14</sub><sup>''''</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>n</sub> están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes". Esta afirmación se refleja en la fórmula general (I<sup>2a</sup>) que figura a continuación que deriva y se incluye en la fórmula general (I<sup>2</sup>) así como fórmula (I).



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

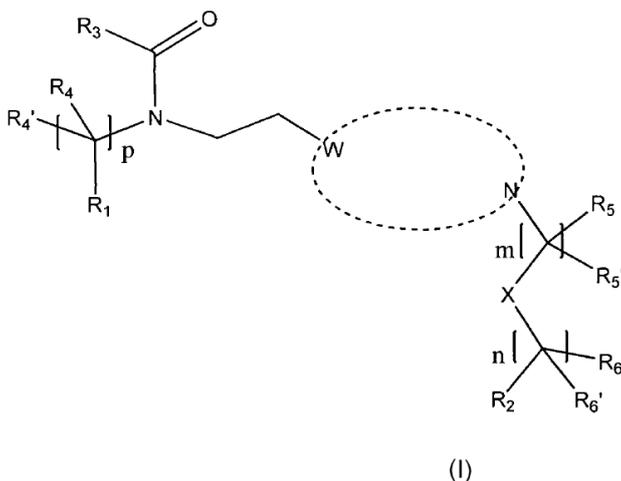
15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', X y p son tal como se definen en la descripción. Adicionalmente, se agregan m' (siendo 0 o 1), R<sub>5</sub>' y R<sub>5</sub><sup>''''</sup>. Tal como se señala anteriormente, esta afirmación se refleja de esta forma en el hecho de que R<sub>5</sub>' y R<sub>5</sub><sup>''''</sup> son o podrían ser o no diferentes de R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' y, en consecuencia, siendo m' sea 0 o 1 al resultar naturalmente de m (que es 1 o 2 en las fórmulas generales (I) o (I<sup>2</sup>)).

20

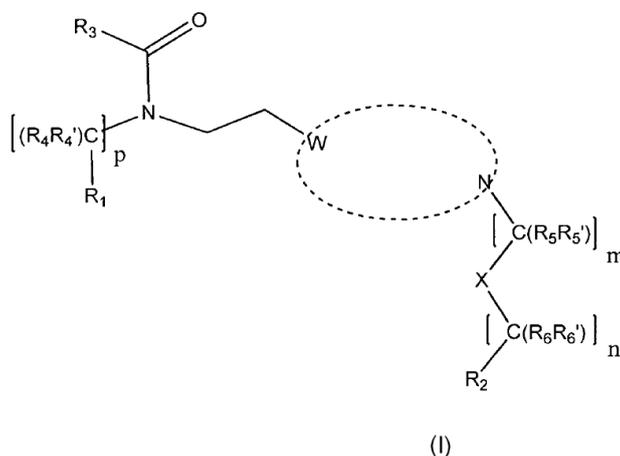
Lo mismo podría aplicarse *mutatis mutandis* para las fórmulas generales como la fórmula general (I) o fórmula general (I') así como las otras fórmulas generales (I<sup>4'</sup>) a (I<sup>7'</sup>) precedentes.

5 Para mayor claridad, todos los grupos y definiciones descritas en la descripción y con referencia a compuestos de fórmula general (I), también se aplican a compuestos de fórmula general (I'), (I<sup>2'</sup>), (I<sup>3'</sup>), (I<sup>4'</sup>), (I<sup>5'</sup>), (I<sup>6'</sup>) o (I<sup>7'</sup>) y también (I<sup>2a'</sup>) cuando dichos grupos están presentes en las mencionadas fórmulas generales de Markush, ya que los compuestos de fórmula general (I'), (I<sup>2'</sup>), (I<sup>3'</sup>), (I<sup>4'</sup>), (I<sup>5'</sup>), (I<sup>6'</sup>) o (I<sup>7'</sup>) o (I<sup>2a'</sup>) se incluyen en la fórmula general (I).

10 Para mayor claridad, la fórmula de Markush general (I)



es equivalente a



15 en donde solo  $-C(R_4R_4')$ -,  $-C(R_5R_5')$ - y  $-C(R_6R_6')$ - se incluyen en los corchetes y p, m y n significan el número de veces que  $-C(R_4R_4')$ -,  $-C(R_5R_5')$ - y  $-C(R_6R_6')$ - se repiten, respectivamente. Lo mismo podría aplicarse a las fórmulas de Markush generales (I'), (I<sup>2'</sup>), (I<sup>2a'</sup>), (I<sup>3'</sup>), (I<sup>4'</sup>), (I<sup>5'</sup>), (I<sup>6'</sup>) o (I<sup>7'</sup>).

20 Además, y para mayor claridad, debe entenderse adicionalmente que naturalmente si p, m o n son 0, entonces X, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> siguen estando presentes en las fórmulas de Markush generales (I'), (I<sup>2'</sup>), (I<sup>2a'</sup>), (I<sup>3'</sup>), (I<sup>4'</sup>), (I<sup>5'</sup>), (I<sup>6'</sup>) o (I<sup>7'</sup>).

25 Para mayor claridad, las expresiones "compuesto de acuerdo con fórmula (I)..., en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, X, m, n y p son tal como se definen en la descripción" o "compuesto de acuerdo con fórmula (I)..., en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción" se referirán (igual que la expresión un "compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 11" que se encuentran en las reivindicaciones) a "un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)" (o subfórmulas como la fórmula (I')), en donde se aplican las definiciones de los respectivos sustituyentes R<sub>1</sub>, etc. (también a partir de las reivindicaciones citadas). Además, esto también significaría, no obstante (especialmente con respecto a las reivindicaciones) que también una o más de las renunciadas definidas en la descripción (o usadas en cualquiera de las reivindicaciones citadas como, por ejemplo, la reivindicación 1) podrían aplicarse para definir el compuesto

respectivo. Así, una renuncia hayada en, por ejemplo, la reivindicación 1 también se usaría para definir el compuesto "de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11".

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que 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.,  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ . En estos radicales, alquilo  $\text{C}_{1-2}$  representa alquilo C1 o C2, alquilo  $\text{C}_{1-3}$  representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo  $\text{C}_{1-5}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo  $\text{C}_{1-7}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo  $\text{C}_{1-8}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo  $\text{C}_{1-10}$  representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo  $\text{C}_{1-18}$  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-dimeteilito, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$  o  $\text{CH}_2\text{OH}$ , etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención alquilo se refiere un alquilo  $\text{C}_{1-8}$  como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  como metilo, etilo, propilo o butilo.

Se sobreentiende que alqueno se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej.,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ . Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención alqueno se refiere a alqueno  $\text{C}_{2-10}$  o alqueno  $\text{C}_{2-8}$  como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alqueno  $\text{C}_{2-6}$  como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere a alqueno  $\text{C}_{2-4}$  como etileno, propileno o butileno.

Se sobreentiende que alquino se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos tales como, p. ej.,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$  (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención el término "alquino" se refiere a alquino  $\text{C}_{2-10}$  o alquino  $\text{C}_{2-8}$  como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquino  $\text{C}_{2-6}$  como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquino  $\text{C}_{2-4}$  como etino, propino, butino, pentino o hexino.

En relación con alquilo (también alquilarilo, alquiheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O-alquilo - a menos que se defina de otra forma - el término sustituido en el contexto de esta invención significa el reemplazo de al menos un radical de hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I),  $-\text{NR}_c\text{R}_c''$ ,  $-\text{SR}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ ,  $-\text{OR}_c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c'$ , haloalquilo, haloalcoxi u -Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $-\text{OR}_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $\text{R}_c$  representado por  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ , (siendo  $\text{R}_c'$  representado por  $\text{R}_{11}'$ ,  $\text{R}_{12}'$ ,  $\text{R}_{13}'$ ; siendo  $\text{R}_c''$  representado por  $\text{R}_{11}''$ ,  $\text{R}_{12}''$ ,  $\text{R}_{13}''$ ; siendo  $\text{R}_c'''$  representado por  $\text{R}_{11}'''$ ,  $\text{R}_{12}'''$ ,  $\text{R}_{13}'''$ ), siendo  $\text{R}_c''''$  representado por  $\text{R}_{11}''''$ ,  $\text{R}_{12}''''$ ,  $\text{R}_{13}''''$ ) en donde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{14}''''$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_x'$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  son tal como se definen en la descripción y en donde cuando los diferentes radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{14}''''$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_x'$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Más preferiblemente en relación con alquilo (también alquilarilo, alquiheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier alquilo (también en alquilarilo, alquiheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo que está sustituido está sustituido por uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I),  $-\text{OR}_c$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SR}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$  y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ , haloalquilo, haloalcoxi u -Oalquilo  $\text{C}_{1-6}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $-\text{OR}_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $\text{R}_c$  representado por  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{10}$ , (siendo  $\text{R}_c$  representado por  $\text{R}_{11}'$ ,  $\text{R}_{12}'$ ,  $\text{R}_{13}'$ ; siendo  $\text{R}_c''$  representado por  $\text{R}_{11}''$ ,  $\text{R}_{12}''$ ,  $\text{R}_{13}''$ ; siendo  $\text{R}_c'''$  representado por  $\text{R}_{11}'''$ ,  $\text{R}_{12}'''$ ,  $\text{R}_{13}'''$ , siendo  $\text{R}_c''''$  representado por  $\text{R}_{11}''''$ ,  $\text{R}_{12}''''$ ,  $\text{R}_{13}''''$ ), en donde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{14}''''$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_x'$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  son tal como se definen en la descripción y en donde cuando los diferentes radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{14}''''$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_x'$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen 3 hidrógenos en el mismo átomo de C, como en el caso de  $\text{CF}_3$ , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej.,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ .

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, p. ej.,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHCl}_2$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$ . En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo se refiere preferentemente un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido por halógeno que representa alquilo C1, C2, C3 o C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, metilo, etilo, propilo y butilo. Los ejemplos preferidos incluyen  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHCl}_2$ ,  $-\text{CHF}_2$  y  $-\text{CF}_3$ .

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalcoxi se refiere a un O-alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, p. ej.,  $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$  y  $-\text{OCH}_2-\text{CHCl}_2$ . En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo se refiere preferentemente a -O(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ) sustituido por halógeno que representa alcoxi C1, C2, C3 o

C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen  $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHF}_2$  y  $-\text{OCF}_3$ .

5 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que cicloalquilo se refiere a hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos) (sin un heteroátomo en el anillo), que puede no sustituirse o sustituirse una o varias veces. Además, cicloalquilo  $\text{C}_{3-4}$  representa cicloalquilo C3 o C4, cicloalquilo  $\text{C}_{3-5}$  representa cicloalquilo C3, C4 o C5, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5, o C6, cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  representa cicloalquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo  $\text{C}_{4-5}$  representa cicloalquilo C4 o C5, cicloalquilo  $\text{C}_{4-6}$  representa cicloalquilo C4, C5 o C6, cicloalquilo  $\text{C}_{4-7}$  representa cicloalquilo C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo  $\text{C}_{5-6}$  representa cicloalquilo C5 o C6 y cicloalquilo  $\text{C}_{5-7}$  representa cicloalquilo C5, C6 o C7. Ejemplos son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y también adamantilo. En el contexto de esta invención, preferiblemente, cicloalquilo es cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o es cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, especialmente ciclopentilo o ciclohexilo.

Se sobreentiende que arilo se refiere a sistemas anulares mono o policíclicos de 5 a 18 miembros con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Algunos ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, 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 arilo se refiere a fenilo, naftilo o antracenilo, preferentemente se refiere a fenilo.

Se sobreentiende que un radical o grupo heterocíclico (también denominado heterociclilo posteriormente en la presente) 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 heterociclilos no aromáticos tales como tetrahidropirano, oxazepan, morfolina, piperidina, pirrolidina, así como también heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, tiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol y quinazolina.

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

35 - el heteroarilo (siendo equivalente a 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 constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente, es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o dos anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;

45 - el heterociclilo no aromático es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo – siendo entonces este o estos anillos no aromáticos - contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos – siendo entonces ese anillo o ambos no aromáticos – contienen uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre oxazepan, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

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

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

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que oxopirrolidina se refiere a pirrolidin-2-ona.

En conexión con heterociclos aromáticos (heteroarilos), heterociclos no aromáticos, arilos y cicloalquilo, cuando un sistema anular está contemplado simultáneamente por dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema anular se define primero como un heterociclilo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular 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 arilo cíclico. Si ningún arilo está presente, entonces el sistema anular se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que alquilarilo se refiere a un grupo arilo (remítase más arriba) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo  $C_{1-6}C_{1-6}$  (remítase más arriba) que puede ser lineal o ramificado y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o varias veces. Preferentemente, se sobreentiende que alquilarilo se refiere a un grupo arilo (remítase más arriba) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CCH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilarilo se refiere a bencilo (es decir, -CCH<sub>2</sub>-fenilo).

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que alquilheterociclilo se refiere a un grupo heterociclilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo  $C_{1-6}C_{1-6}$  (remítase más arriba) que puede ser lineal o ramificado y que no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente, se sobreentiende que alquilheterociclilo se refiere a un grupo heterociclilo (remítase más arriba) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CCH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilheterociclilo se refiere a -CCH<sub>2</sub>-piridina.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que alquilocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo  $C_{1-6}C_{1-6}$  (remítase más arriba) que puede ser lineal o ramificado y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o varias veces. Preferentemente, se sobreentiende que alquilocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo (remítase más arriba) que está conectado con otro átomo a través de 1-4 grupos (-CCH<sub>2</sub>-). De la forma más preferida, alquilocicloalquilo se refiere a -CCH<sub>2</sub>-ciclopropilo.

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

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

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

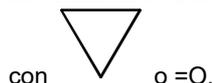
Preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico. Más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros. Incluso más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, o 6 miembros.

En relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se entiende que sustituido - a menos que se defina de otra forma - significa sustitución del sistema anular del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R<sub>c</sub>, -OR<sub>c</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>''</sup>, -C(O)OR<sub>c</sub>, NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>c</sub>, -C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub>, -NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>, =O, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>c</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>''</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>''</sup>, -NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>''</sup>, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>c</sub>, -S(O)R<sub>c</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub> o C(CH<sub>3</sub>)OR<sub>c</sub>; NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>'''</sup>, siendo R<sub>c</sub> y R<sub>c</sub><sup>'''</sup> independientemente H o un alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un -O-alquilo  $C_{1-6}$  (alcoxi) sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un -S-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un grupo alquilo  $C_{1-6}$ -C(O) sustituido o no sustituido saturado o no saturado, lineal o ramificado; un grupo -C(O)-O-alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido saturado o no saturado, lineal o ramificado; 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 R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>, (siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub><sup>''</sup>, R<sub>12</sub><sup>''</sup> o R<sub>14</sub><sup>''</sup>; siendo R<sub>c</sub><sup>''</sup> uno de R<sub>11</sub><sup>'''</sup>, R<sub>12</sub><sup>'''</sup> o R<sub>14</sub><sup>'''</sup>; siendo R<sub>c</sub><sup>'''</sup> uno de R<sub>11</sub><sup>''''</sup>, R<sub>12</sub><sup>''''</sup> o R<sub>14</sub><sup>''''</sup>), en donde R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>''''</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> son tal como se definen en la descripción y en donde cuando los diferentes radicales R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub><sup>''''</sup> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>n</sub> están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Más preferentemente en relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido está sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) por uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), -R<sub>c</sub>, -OR<sub>c</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>c</sub>R<sub>c</sub><sup>''</sup>, NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>c</sub>, -NR<sub>c</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>c</sub>,

5 =O, haloalquilo, haloalcoxi, o C(CH<sub>3</sub>)OR<sub>c</sub>; -Oalquilo C<sub>1-4</sub> no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de OR<sub>c</sub> o halógeno (F, Cl, I, Br), -CN, o -alquilo C<sub>1-4</sub> no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de OR<sub>c</sub> o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>, (siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>; siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>; siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>; siendo R<sub>c</sub> uno de R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> o R<sub>14</sub>), en donde R<sub>1</sub> a R<sub>14</sub> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>n</sub> están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

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



15 Un sistema anular es un sistema que consiste en al menos un anillo de átomos conectados pero que también incluyen sistemas en los que dos o más anillos de átomos conectados están unidos, significando "unidos" que los respectivos anillos están compartiendo uno (como una estructura espiro), dos o más átomos que son un miembro o miembros de ambos anillos unidos.

20 El término "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que sale con un par de electrones en una escisión heterolítica de un enlace. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros tales como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> e I<sup>-</sup> y ésteres de tipo sulfonato tales como tosilato (TsO<sup>-</sup>) o mesilato.

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

30 En el contexto de esta invención, el término "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 la toxicidad no es provocada por el contraión) si se utiliza de forma adecuada para un tratamiento, especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos o se aplica a estos.

35 Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren sales de al menos uno de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente, especialmente si se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas y también aquellas con NH<sub>4</sub>, pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

40 Las sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren 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. Por esto se sobreentiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que sean tolerados fisiológicamente, especialmente si se utilizan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

55 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.

60 El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de

los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

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 presentes estructuras salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$  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. Forma farmacéuticamente aceptable significa que, entre otros, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores y sin incluir ningún material que se considere tóxico en niveles posológicos normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un 50%, más preferentemente superiores a un 70% y aún más preferentemente superiores a un 90%. En una realización preferida, es superior a un 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales. Esto también se aplica a sus solvatos o profármacos.

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

en donde

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

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

en donde  $\text{R}_x$  se selecciona de halógeno,  $-\text{OR}_8$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

$\text{R}_8$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

W es nitrógeno o carbono;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $\text{R}_1$  si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-\text{R}_{11}$ ,  $-\text{OR}_{11}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11''}$ ,  $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11'}\text{R}_{11''}$ ,  $-\text{SR}_{11}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ ,  $-\text{CN}$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11'}\text{R}_{11''}$  y  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{11}$ ;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $\text{R}_1$ , si está sustituido, también puede estar sustituido

por  o  $=\text{O}$ ;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en  $\text{R}_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-\text{OR}_{11}$ , halógeno,  $-\text{CN}$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{SR}_{11}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$  y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ ;

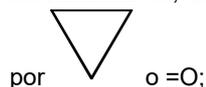
en donde  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{11'}$  y  $\text{R}_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  no sustituido y alquino  $\text{C}_{2-6}$  no sustituido;

y en donde  $\text{R}_{11''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $\text{C}_{2-6}$  no sustituido, alquino  $\text{C}_{2-6}$  no sustituido y  $-\text{Boc}$ ;

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

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, -R<sub>12</sub>, -OR<sub>12</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub>, NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>;

10 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R<sub>2</sub>, si está sustituido, también puede estar sustituido



15 en donde el alquilo, alqueno o alquino en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>12</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

en donde R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

20 y en donde R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>7</sub>R<sub>7'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>;

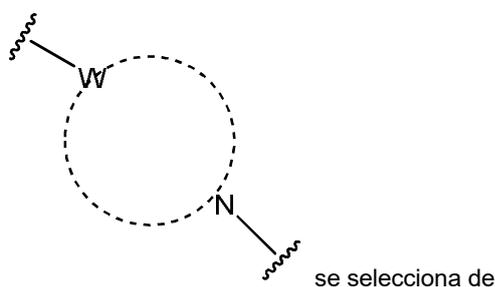
25 en donde R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

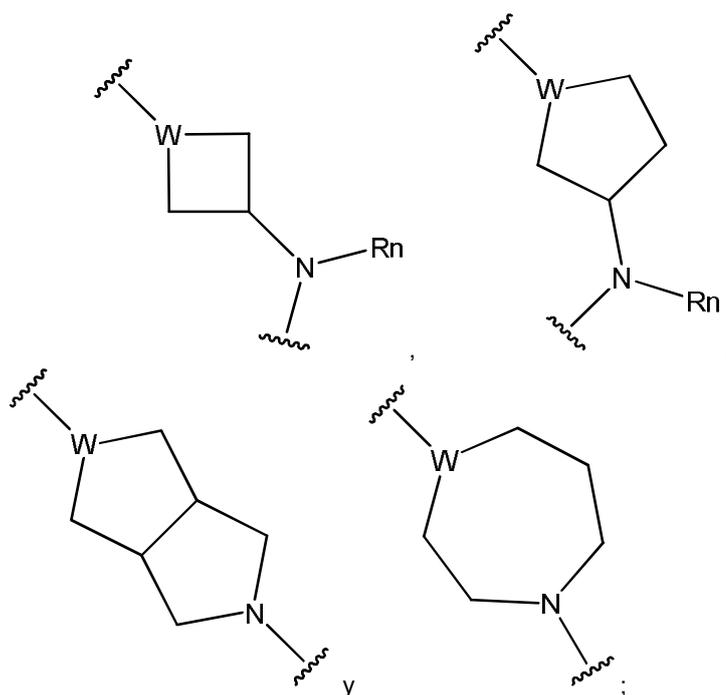
30 R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

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

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

40 y en donde





5 en donde R<sub>n</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido;

el alquilo, alquilenilo o alquinilo, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>13</sub>, -S(O)R<sub>13</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>;

10 en donde R<sub>13</sub> y R<sub>13'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido;

15 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está

20 sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

en donde R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

25 y en donde R<sub>14'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

30 Estos compuestos preferidos de acuerdo con la invención están opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

35 m es 1 o 2;

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

40

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

n es 0, 1 o 2;

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

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

p es 0, 1 o 2;

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

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

W es nitrógeno o carbono;

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

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

W es nitrógeno;

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

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

W es carbono;

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

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

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

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

X es un enlace;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

X es  $-C(R_xR_x)-$ ;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

X es  $C=O$ ;

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

25 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

X es  $-O-$ ;

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

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

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

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

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

$R_1$  se selecciona de arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

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

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

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

$R_2$  es arilo sustituido o no sustituido,

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicliilo sustituido o no sustituido,  $-NR_7R_7'$  y  $-CH_2OR_7$ ;

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

25 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_3$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido;

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

35 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

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

45 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

50  $R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

60 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

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

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

65

R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

5 y en donde R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y –Boc;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

15 R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 fórmula general (I) es un compuesto en donde

25 R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido y –Boc;

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

35 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

R<sub>13</sub> y R<sub>13'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

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

45 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

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

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

60 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_x$  se selecciona de halógeno, –OR<sub>8</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

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

30 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

$R_x$  se selecciona de halógeno, –OR<sub>8</sub>, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

40 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

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

50 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

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

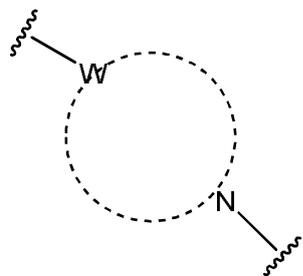
55 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes,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

60 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde

65  $R_n$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;

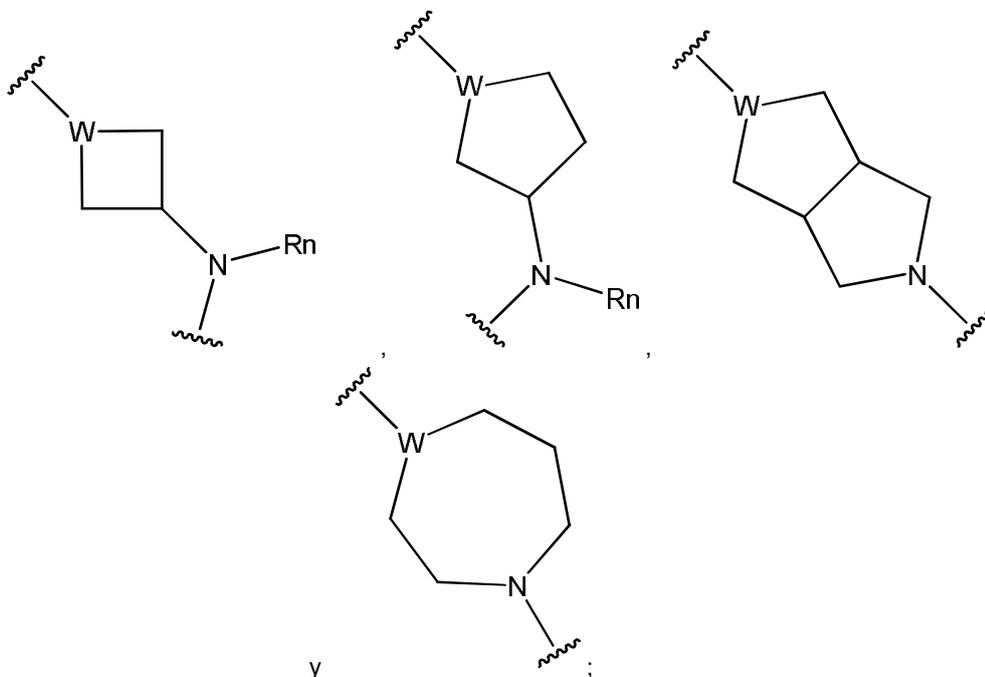
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o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

5 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde



se selecciona de

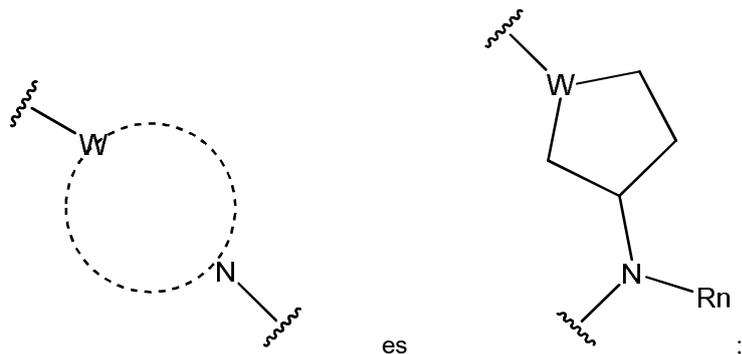
10



y

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

20 En otra realización preferida el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde



es

- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde
- 10 m es 1 o 2; y/o
- n es 0, 1 o 2; y/o
- 15 p es 0, 1 o 2; y/o
- X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$  u  $-O-$ ; y/o
- W es nitrógeno o carbono; y/o
- 20  $R_1$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;
- en donde
- 25 el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; y/o
- 30 el alquenilo  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o
- 35 el alquinilo  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino; y/o
- 40 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferiblemente es naftilo y fenilo; más preferiblemente es fenilo; y/o
- 45 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina:
- 50 y/o
- 55 el cicloalquilo es cicloalquilo  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y/o
- 60  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 65 en donde
- el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

- y/o
- 5 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 10 el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 15 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferiblemente es fenilo;
- y/o
- 20 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina,
- 25 benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina:
- y/o
- 30 el cicloalquilo es cicloalquilo  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- y/o
- 35  $R_3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_7R_7'$  y  $-CH_2OR_7$ ;
- en donde
- 40 el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo  $C_{1-6}$  es etilo;
- y/o
- 45 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 50 el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 55 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferiblemente es fenilo;
- y/o
- 60 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina,
- 65

quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina:

y/o

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

10 y/o

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

15 en donde

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

y/o

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

y/o

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

y/o

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

en donde

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

y/o

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

40 y/o

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

y/o

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

en donde

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

y/o

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

y/o

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

60 y/o

R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

en donde

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

5 y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

10

el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

15 R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

en donde

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

y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

25

y/o

el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

30 y/o

R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub> y R<sub>11''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido;

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

en donde

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

y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

45

y/o

el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

50 y/o

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

55 y en donde R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> no sustituido y –Boc;

en donde

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

y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

65

y/o

el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

5 R<sub>13</sub> y R<sub>13'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquénulo C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquínulo C<sub>2-6</sub> no sustituido;

en donde

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

y/o

15 el alquénulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

20 el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

25 R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquénulo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquínulo C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

25 y en donde R<sub>14'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alquénulo C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquínulo C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

en donde

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

y/o

35 el alquénulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

40 el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

45 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

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

y/o

60 R<sub>x</sub> se selecciona de halógeno, -OR<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquénulo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquínulo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

en donde

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

- y/o
- 5 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 10 el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 15  $R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;
- en donde
- el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- y/o
- 20 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 25 el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 30  $R_n$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;
- en donde
- el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, preferiblemente el alquilo  $C_{1-6}$  es metilo;
- 35 y/o
- el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 40 y/o
- el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en  $R_1$  tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 50 el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- y/o
- 55 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 60 el alquino  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 65 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferiblemente es naftilo y fenilo; más preferiblemente es fenilo;
- y/o

5 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina

10 y/o

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

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

25 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>2</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

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

y/o

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

y/o

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

y/o

45 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina:

y/o

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

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

65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>3</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

5

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

10 el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

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

y/o

20 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina:

25

y/o

30

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

35

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

40

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

45

y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

50

el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

55

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

60

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

y/o

65

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

15 y/o

el alquénulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

20 el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

35 el alquénulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

40 el alquínulo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

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

50 y/o

el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina:

y/o

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

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en  $R_8$  tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

10

el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

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

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

20

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

25 el alquilo  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

30

el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

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

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

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

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

45 y/o

el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

50

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

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

55

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

60

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

y/o

65 el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>12''</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

15 y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

20 el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>13</sub> y R<sub>13'</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

35 el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

40 el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

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

50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

55 y/o

el alquenilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

60 el alquinilo C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

65 el heterociclilo es 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente 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 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, benzimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano,

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

5 y/o

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

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

15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>14''</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

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

25 y/o

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

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

35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>n</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

40 el alqueno C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o

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

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en R<sub>x</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

60 el alqueno C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; y/o

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

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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 de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde en  $R_x$  tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

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

y/o

10

el alqueno  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

15

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

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

20

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

25

$n$  es 0, 1 o 2, preferiblemente  $n$  es 0;

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

30

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

35

$m$  es 1 o 2;  $m$  es 1;

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

40

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

45

$p$  es 0, 1 o 2; preferiblemente  $p$  es 0;

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

50

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

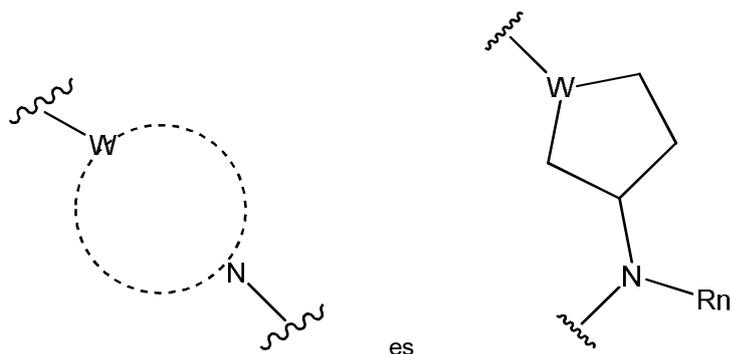
55

$X$  es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$  u  $-O-$ ; preferiblemente,  $X$  es un enlace u  $-O-$ ;

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

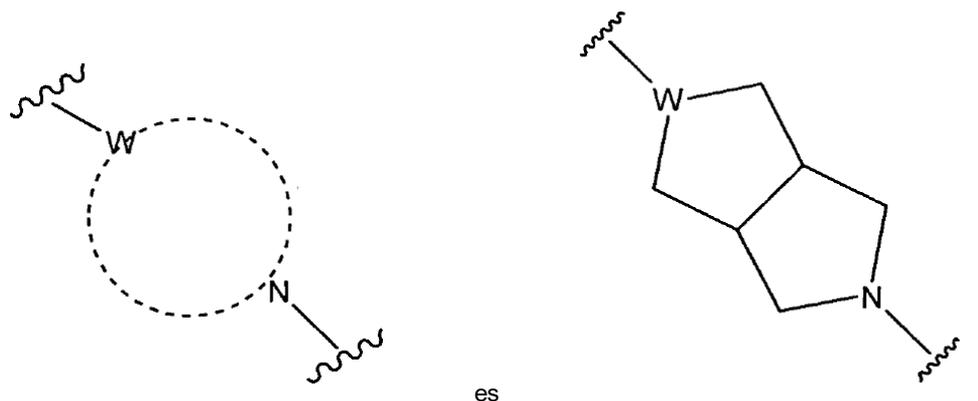
60

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



W es nitrógeno o carbono; preferiblemente W es nitrógeno y  $R_n$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

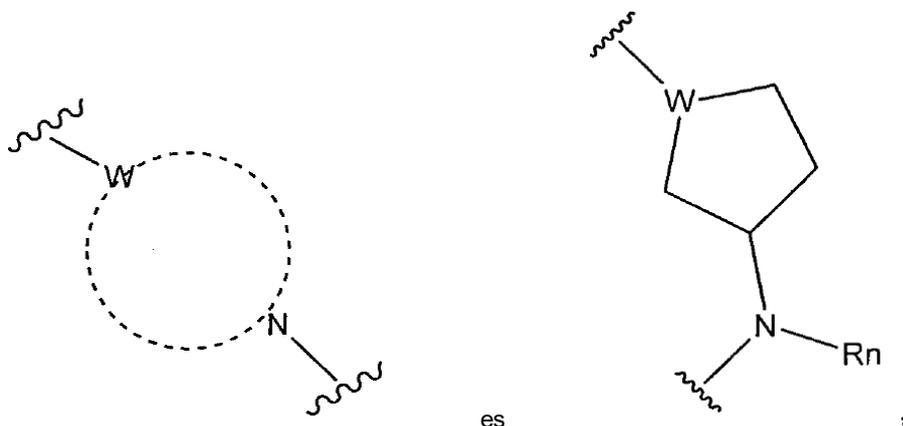
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, en donde



- 15 W es nitrógeno o carbono; preferiblemente W es nitrógeno;

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

- 20 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, en donde

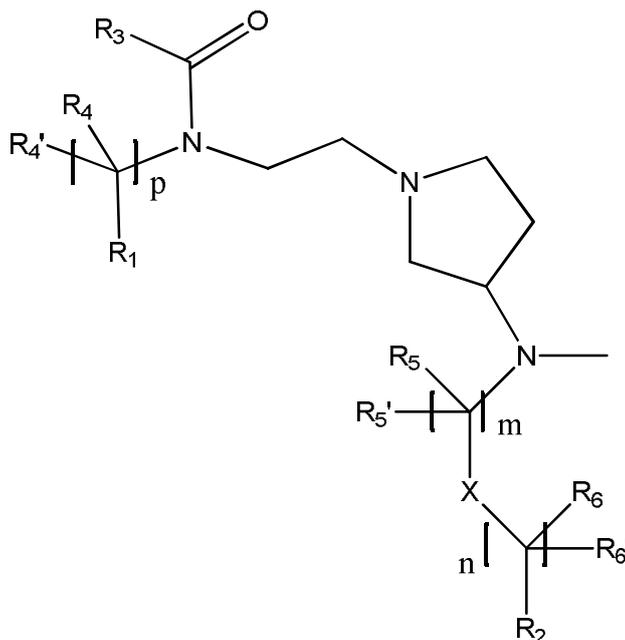


25

W es nitrógeno o carbono; preferiblemente W es nitrógeno, y  $R_n$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido;

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

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



(I'),

15 en donde

m es 1 o 2;

20 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

25 X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$  u  $-O-$ ;

en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_8$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

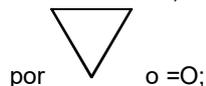
30  $R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

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

40 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$  si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11''}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{11''}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede estar sustituido



5 en donde el alquilo, alquileo o alquinilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

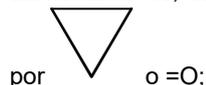
en donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  no sustituido;

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

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

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

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar sustituido



25 en donde el alquilo, alquileo o alquinilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

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

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

35  $R_3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_7R_7'$  y  $-CH_2OR_7$ ;

40 en donde  $R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

45  $R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

50 el alquilo, alquileo o alquinilo, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

55 en donde  $R_{13}$  y  $R_{13'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alquileo  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  no sustituido;

60 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{14}$ ,  $-OR_{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{14}R_{14''}$ ,  $NR_{14}C(O)R_{14}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2R_{14}$ ,  $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14''}$ ,  $-SR_{14}$ ,  $-S(O)R_{14}$ ,  $S(O)_2R_{14}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{14}$ ,  $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}R_{14''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está

sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

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

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

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

15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto en donde

X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, C=O u -O-; preferiblemente X es un enlace, C=O u -O-; más preferiblemente X es un enlace; y/o

20 m es 1 o 2; preferiblemente m es 1; y/o

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

25 p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;

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

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

35 X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, C=O u -O-; preferiblemente X es un enlace, C=O u -O-; más preferiblemente X es un enlace u -O-; y/o

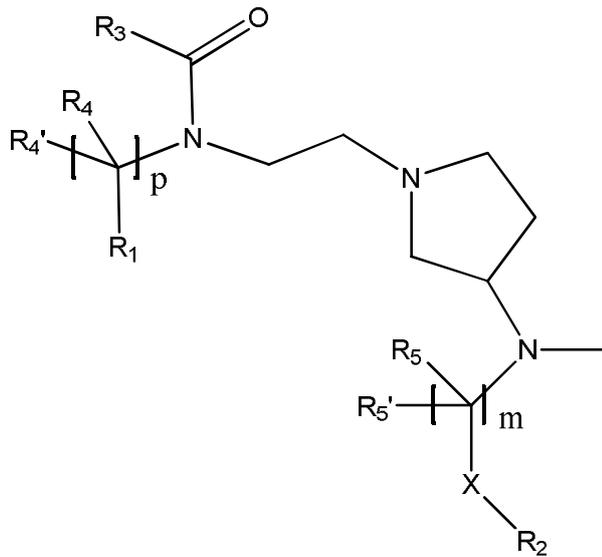
m es 1 o 2; preferiblemente m es 1; y/o

40 n es 0, 1 o 2; preferiblemente n es 0; y/o

p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;

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

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



(I<sup>2</sup>)

5 en donde

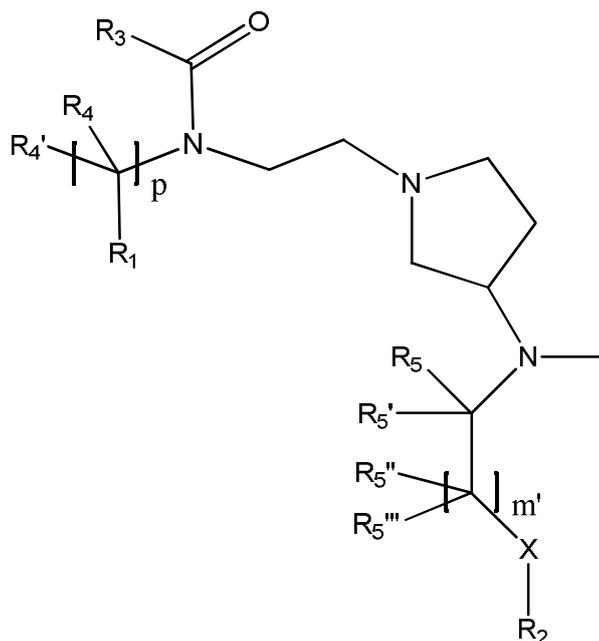
X es un enlace,  $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_x)-$ ,  $\text{C}=\text{O}$  u  $-\text{O}-$ ; preferiblemente X es un enlace,  $\text{C}=\text{O}$  u  $-\text{O}-$ ; más preferiblemente X es un enlace;

10 m es 1 o 2; preferiblemente m es 1; y

p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;

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

20 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto de fórmula (I<sup>2a</sup>),



(I<sup>2a</sup>),

en donde

m' es 0 o 1;

5 p es 0, 1 o 2;

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

10 en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_8$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

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

15  $R_8$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

W es nitrógeno o carbono;

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

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$  si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11''}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

30 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede estar sustituido

por  o  $=O$ ;

en donde el alquilo, alquileo o alquinilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

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

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

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

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

50 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar sustituido

por  o  $=O$ ;

en donde el alquilo, alquileo o alquinilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

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

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

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>7</sub>R<sub>7'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>;

5 en donde R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

20 el alquilo, alqueno o alquino, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>13</sub>, -S(O)R<sub>13</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>;

en donde R<sub>13</sub> y R<sub>13'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

25 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14'''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está

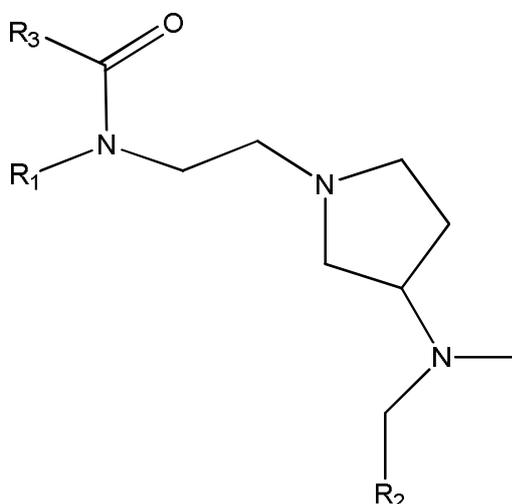
30 sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

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

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

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

45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto de fórmula (I<sup>3</sup>),



(I<sup>3</sup>)

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

10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I<sup>3</sup>) el compuesto es un compuesto en donde

15 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sub>1</sub> se selecciona de arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente R<sub>1</sub> es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida;

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

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I<sup>3</sup>) el compuesto es un compuesto en donde

25 R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sub>2</sub> es arilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente R<sub>2</sub> es fenilo sustituido o no sustituido.

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

35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I<sup>3</sup>) el compuesto es un compuesto en donde

40 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>7</sub>R<sub>7</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>7</sub>; preferiblemente R<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido.

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

En una realización preferida

50 R<sub>1</sub> es un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de fenilo y piridina.

En una realización preferida

R<sub>2</sub> es fenilo sustituido o no sustituido, preferiblemente fenilo no sustituido.

55 En una realización preferida

R<sub>2</sub> es alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo no sustituido o alquilo sustituido con -O-metil o sustituido con -O-etil.

60 En una realización preferida

R<sub>2</sub> es alquilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo no sustituido, preferiblemente metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido o isopropilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente metilo no sustituido, etilo no sustituido o isopropilo no sustituido.

65 En una realización preferida

R<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido.

5 En una realización preferida

R<sub>3</sub> es etilo no sustituido.

En una realización preferida

10 R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> ambos son hidrógeno.

En una realización preferida

15 X es un enlace.

En una realización preferida

X es -O-.

20 En otra realización preferida

n es 0;

En otra realización preferida

25 n es 1.

En otra realización preferida

30 m es 1;

En otra realización preferida

m es 2.

35 En otra realización preferida

p es 0.

En una realización particular

40 el halógeno es flúor o cloro, preferiblemente flúor.

En otra realización preferida, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan de

EJ	Nombre químico
1	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
2	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
3	( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
4	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

45

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente 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, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan de

5	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
6	Enantiómero de 5
7	Enantiómero de 5
8	<i>N</i> -(2-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida]
9	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamide
10	<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
11	<i>N</i> -(2-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
12	<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.
13	Enantiómero de 12
14	Enantiómero de 12
15	<i>N</i> -(2-(3-((2-etoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
16	Enantiómero de 15
17	Enantiómero de 15
18	<i>N</i> -(2-(5-isobutilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
19	<i>N</i> -(2-(5-(2-etoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

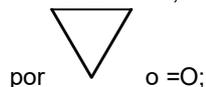
10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes,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

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

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

20 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$  si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11''}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

25 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede estar sustituido



en donde el alquilo, alqueno o alquino en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

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

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

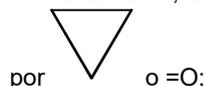
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes,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

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

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

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

20 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar sustituido



en donde el alquilo, alqueno o alquino en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

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

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

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

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

40 el alquilo, alqueno o alquino, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

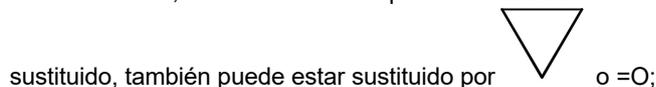
en donde  $R_{13}$  y  $R_{13'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;

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

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

55 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{14}$ ,  $-OR_{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{14}R_{14''}$ ,  $NR_{14}C(O)R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ ,  $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}C(O)NR_{14}R_{14''}$ ,  $-SR_{14}$ ,  $-S(O)R_{14}$ ,  $S(O)_2R_{14}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{14}$ ,  $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}R_{14''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está



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

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

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

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

15 el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$  si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11}''''$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{11}''''$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11}''''$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

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

En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) y en relación con  $R_1$  de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está

25 sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

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

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

35 el alquilo, alqueno o alquino en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

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

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

45 el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno,  $-R_{12}$ ,  $-OR_{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{12}R_{12}''''$ ,  $NR_{12}C(O)R_{12}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{12}$ ,  $-S(O)_2NR_{12}R_{12}$ ,  $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{12}''''$ ,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$ ,  $S(O)_2R_{12}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{12}$ ,  $-C(O)NR_{12}R_{12}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2NR_{12}R_{12}''''$  y  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

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

55 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) y en relación con  $R_2$  de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está

sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

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

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

5 el alquilo, alquileo o alquinilo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>12</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

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

15 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) y en relación con alquilos diferentes del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo, alquileo o alquinilo, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>13</sub>, -S(O)R<sub>13</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>;

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

25 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

30 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

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

40 En una realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, también

puede estar sustituido por  o =O;

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

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

50 el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo, preferiblemente flúor;

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

En una realización más preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I)

60 el halógeno es flúor o cloro, preferiblemente flúor:

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

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

el haloalquilo es  $-\text{CF}_3$ ;

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

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

el haloalcoxi es  $-\text{OCF}_3$ ;

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

20 Dado que esta invención tiene como propósito proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  en una realización muy preferida se seleccionan compuestos que actúan como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  y especialmente compuestos que tienen una unión que se expresa como  $K_i$  que es preferiblemente  $< 1000$  nM para ambos receptores, más preferiblemente  $< 500$  nM, aun más preferiblemente  $< 100$  nM.

25 En lo sucesivo, se utiliza la frase "compuesto de la invención". Esta expresión se referirá a cualquier compuesto de acuerdo con la invención como se describe anteriormente de acuerdo con la fórmula general (I), (I'), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>) o (I<sup>2a</sup>).

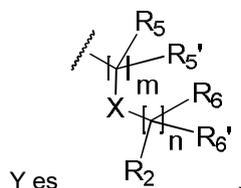
30 Los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de isómeros o centros quirales dependiendo de la presencia de múltiples enlaces (por ejemplo Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes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

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

Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), siguiendo el esquema 1.

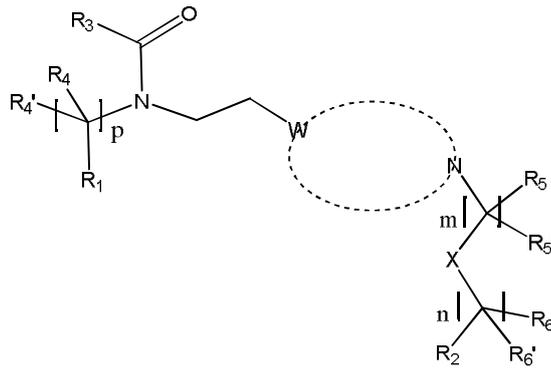
40 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con fórmula (I), en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ , X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción, siguiendo el esquema 1.

45 En todos los procesos y usos descritos a continuación y en el esquema 1, los valores de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ , X, W, m, n y p son tal como se definen en la descripción, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro, bromo, hidroxilo, metoxi o etoxi,



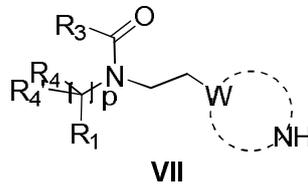
y PG es un grupo protector, tal como bencilo y terc-butoxicarbonilo.

En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula (I),



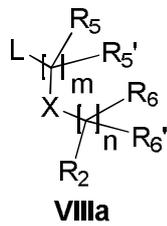
(I)

5 donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII

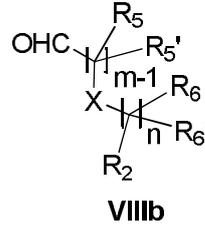


VII

10 con un compuesto de fórmula VIIIa a través de una reacción de alquilación o VIIIb a través de una reacción de aminación reductora siguiendo el PASO 4 del esquema 1

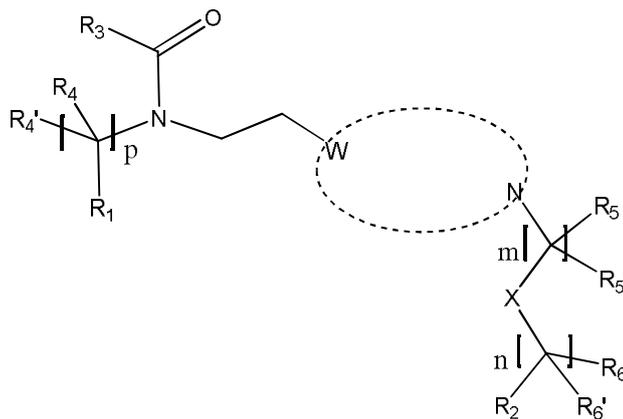


VIIIa



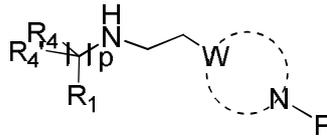
VIIIb

15 En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula (I),



(I)

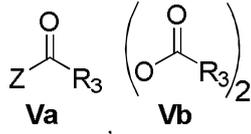
20 comprendiendo dicho proceso una reacción de acilación de un compuesto de fórmula IVb



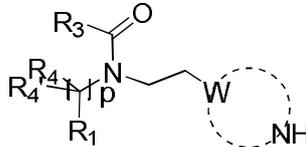
**IVb (P = Y)**

con un compuesto de fórmula Va o Vb siguiendo el PASO 2 del esquema 1

5



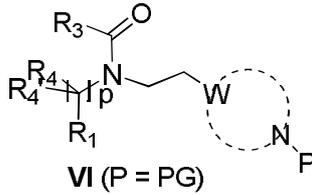
En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula VII,



**VII**

10

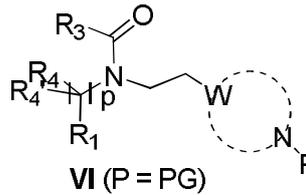
comprendiendo dicho proceso desproteger un compuesto de fórmula VI siguiendo el PASO 3 del esquema 1



**VI (P = PG)**

15

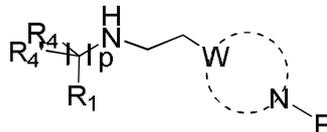
En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula VI,



**VI (P = PG)**

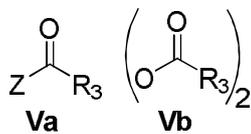
20

comprendiendo dicho proceso una reacción de acilación de un compuesto de fórmula IVa



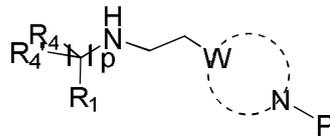
**IVa (P = PG)**

con un compuesto de fórmula Va o Vb siguiendo el PASO 2 del esquema 1



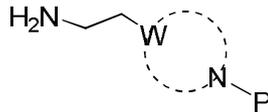
25

En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula Va o Vb,



**IVa** (P = PG)  
**IVb** (P = Y)

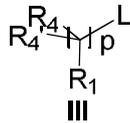
donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIa o IIb, respectivamente



**IIa** (P = PG)  
**IIb** (P = Y)

5

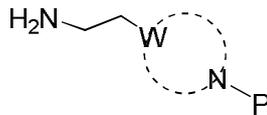
con un compuesto de fórmula III siguiendo el PASO 1 del esquema 1



**III**

10

En otra realización particular un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb),

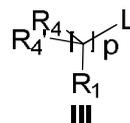


**IIa** (P = PG)  
**IIb** (P = Y)

15

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

En otra realización particular un compuesto de fórmula (III),

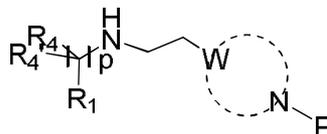


**III**

20

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

En otra realización particular un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb),



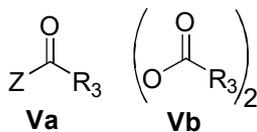
**IVa** (P = PG)  
**IVb** (P = Y)

25

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

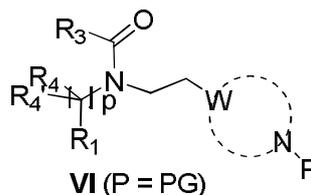
En otra realización particular un compuesto de fórmula (Va) o (Vb),

30



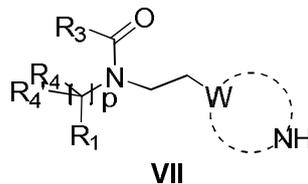
se utiliza para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

5 En otra realización particular un compuesto de fórmula (VI),



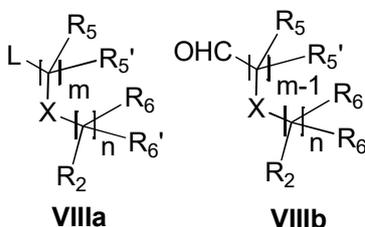
se utiliza para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

10 En otra realización particular un compuesto de fórmula (VII),



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

En otra realización particular un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb),



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

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

30 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.

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

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

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

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

20 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tamponantes o surfactantes.

25 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.

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

35 Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se esté tratando y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas comprendidas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

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

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

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

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

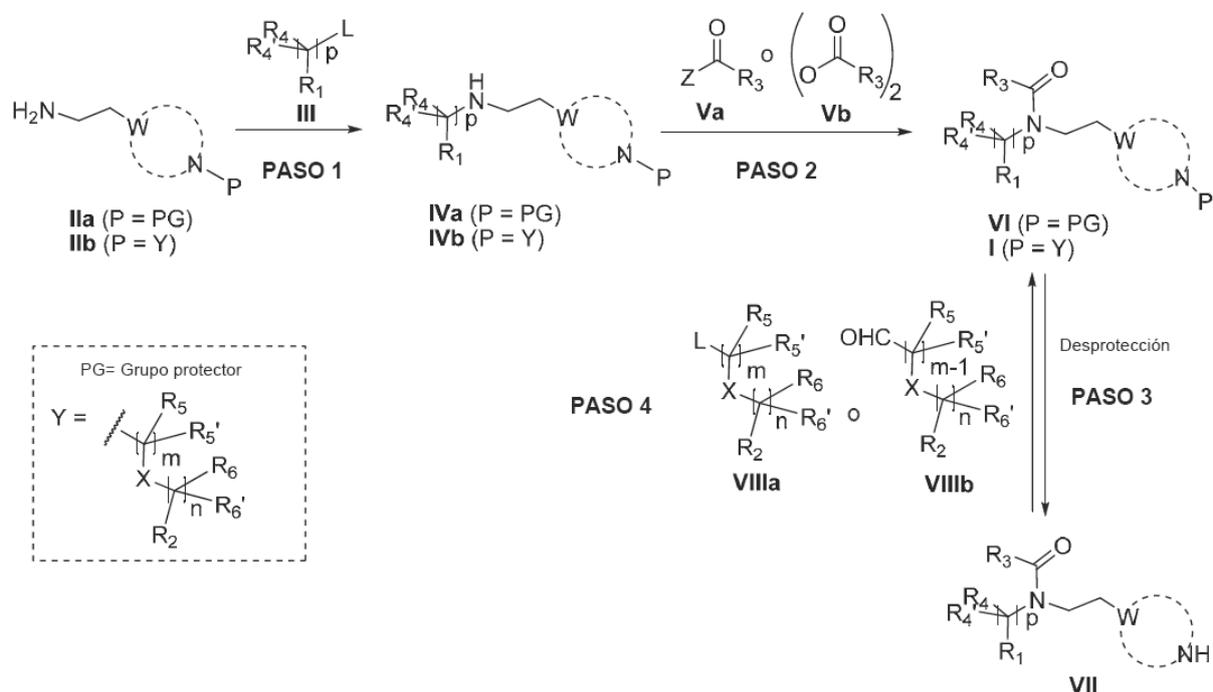
55 En una realización preferida, el dolor se selecciona entre dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, también se incluyen preferentemente la alodinia mecánica o hiperalgesia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

60 Otro aspecto de la divulgación 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 moderado 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.

## Ejemplos

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

Un proceso se describe en el Esquema 1 para la preparación de compuestos de fórmula general I, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, W y X tienen los significados definidos anteriormente.



5

Esquema 1

En donde, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato y Z es cloro, bromo, hidroxi, metoxi o etoxi, Y es el grupo indicado con un cuadrado en el Esquema 1 y PG es un grupo protector, tal como bencilo o terc-butoxicarbonilo.

Este proceso se lleva a cabo como se describe a continuación:

**Paso 1:** Los compuestos de fórmula IVa o IVb se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa o IIb, respectivamente, con un compuesto de fórmula III. Dependiendo del significado de p y R<sub>1</sub>, se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

- Cuando p es 0 y R<sub>1</sub> es arilo o heterociclilo, el compuesto III es un agente de arilación y L representa halógeno (preferiblemente bromo o yodo) o triflato. Esta reacción de arilación se lleva a cabo en condiciones catalíticas usando un catalizador de paladio o de cobre, en presencia de un ligando adecuado y una base adecuada, en un disolvente adecuado y a una temperatura adecuada, preferentemente con calentamiento a la temperatura de reflujo o en un horno de microondas. Cuando se utilizan catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre, L-prolina es el ligando preferido, se utiliza preferiblemente fosfato de potasio como la base y dimetilsulfóxido es el disolvente de elección. Cuando se utilizan catalizadores de paladio, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio o diacetato de paladio, 4, 5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (XAMPHOS) o 2,2'-is(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP) son los ligandos preferidos, se utilizan preferiblemente carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio como la base y 1,4-dioxano o tolueno son los disolventes de elección.
- Cuando p es 1 o 2, el compuesto III es un agente de alquilación y L representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferiblemente en acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropilamina, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente calentamiento, o de forma alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, puede utilizarse un agente de activación, tal como NaI.

**Paso 2:** Los compuestos de fórmula general VI o I se preparan mediante acilación del grupo NH de compuestos IVa o IVb. El agente de acilación puede ser haluro de acilo de fórmula Va o un anhídrido de fórmula Vb y la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-

dicloroetano, tolueno o dimetilformamida, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, o de forma alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas.

- 5 Para compuestos de fórmula general VI, en donde P es un grupo protector, son necesarios dos pasos adicionales para obtener compuestos de fórmula I:

10 Paso 3: Un compuesto de fórmula VII se prepara mediante reacción de desprotección de un compuesto de fórmula VI. La desprotección se lleva a cabo en diferentes condiciones dependiendo del grupo protector. Si el grupo protector es bencilo la desprotección se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación a una presión entre 1 y 10 bares, en presencia de Pd, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Si el grupo protector es terc-butoxicarbonilo, la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico tal como HCl o ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

20 Paso 4: A partir de compuestos desprotegidos de fórmula VII, compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante reacción con reactivos adecuados, tal como los de fórmula VIIIa-b, utilizando condiciones diferentes dependiendo de la naturaleza del reactivo. Por lo tanto:

25 La reacción de alquilación con un compuesto de fórmula VIIIa se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferiblemente 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, preferiblemente diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente calentamiento, o de forma alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, se puede utilizar un agente activante tal como NaI.

30 La aminación reductora con un compuesto de fórmula VIIIb, se lleva a cabo en presencia de un reactivo de reducción, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, preferiblemente metanol, a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente en un reactor de microondas.

35 El proceso descrito mediante los Pasos 1 a 4 representa la ruta general para la preparación de compuestos de fórmula I. Adicionalmente, los grupos funcionales presentes en cualquiera de las posiciones pueden interconvertirse utilizando reacciones conocidas por los expertos en la técnica.

40 Los compuestos de fórmula II, III, V y VIII en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ , W y X tienen los significados tal como se define anteriormente, are comercialmente disponible o pueden prepararse mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía. La preparación de compuestos II en donde W es nitrógeno, implica la alquilación de un compuesto diamina convenientemente sustituido por alquilaminas de haluro protegidas o sustituidas adecuadas en las condiciones previamente descritas en el paso 4.

## 45 Ejemplos

### Intermediarios y Ejemplos

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

50 AcOEt: Acetato de etilo

BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Conc: Concentrado

55 CH: Ciclohexano

DCM: Diclorometano

60 DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

EtOH: Etanol

65 Ej: Ejemplo

h: Hora/s

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

INT: Intermediario

5

MeOH: Metanol

MS: Espectrometría de masas

10

Min: Minutos

Cuant: Cuantitativo

Ret: Retención

15

TA: Temperatura ambiente

Sat: Saturado

20

TEA: Et<sub>3</sub>N, Trietilamina

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

25

P: Peso

El siguiente método se utilizó para obtener los datos de HPLC-MS:

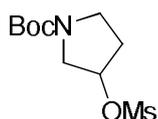
30

A: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 μm; tasa de flujo 0,61 ml/min; A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10mM; B: ACN; Gradiente: 0,3 min en 98% A, 98% A a 5% A en 2,52 min, 1,02 min en 5% A, 5% A a 98% A en 0,34 min, 0,57 min en 98% A

35

B: Columna: Acquity BEH C18 2,1x50 mm 1,7 μm; tasa de flujo 800 μl/min; A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10mM; B: ACN; Gradiente: 0,3 min en 90% A, 90% A a 5% A en 2,7 min, 0,7 min en 5% A, 5% A a 90% A en 0,1 min, 1,2 min en 90% A

**Intermediario 1. *terc*-Butil 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato.**



40

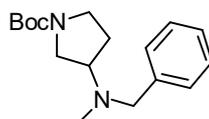
Se adicionó Et<sub>3</sub>N (5,58 ml, 40 mmol) a una solución de *terc*-Butil 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (3 g, 16,02 mmol) en DCM seco (35 ml). La solución se enfrió hasta alcanzar 0°C, se agitó durante 10 min y luego, se agregó cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml, 27,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 1 h la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar TA y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (4,25 g, rendimiento 99%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

45

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDC13) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,29 (br. s., 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,36 - 3,64 (m, 3 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 5,28 (tt, J=4,23, 2,08 Hz, 1 H)

**Intermediario 2. *terc*-Butil 3-(bencil(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato.**



55

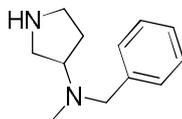
Una mezcla de *terc*-Butil 3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato (INT 1, 4,25 g, 16,02 mmol) y *N*-Metil-1-fenilmetanamina (6,20 ml, 48,07 mmol) se agitó y se calentó a 100°C durante 3 h, en nitrógeno. El residuo se dividió entre DCM/agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se filtraron y se evaporaron. El producto bruto obtenido de esta forma se

purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente de CH:AcOEt de (100:0) a (70:30) para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (2,93 g, 63% de rendimiento).

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,20 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 291 (M+1).

5

**Intermediario 3. *N*-Bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina.**

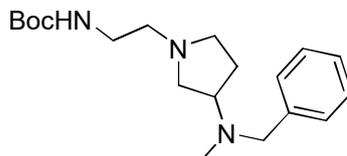


10 Sobre una suspensión de *tert*-Butil 3-(bencil(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato (INT 2, 2,5 g, 8,71 mmol) en DCM (20 ml), se adicionó TFA (16,7 ml, 218 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se concentró y se retiró. El residuo bruto se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml), se recogió hasta alcanzar pH 12 con 10% solución de NaOH acuoso y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (1,66 g, rendimiento cuantitativo).

15

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,01 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 191 (M+1).

**Intermediario 4. *tert*-Butil 2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etilcarbamato.**



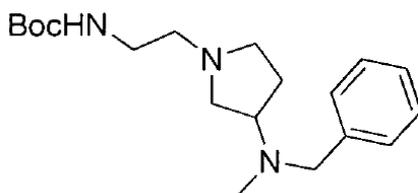
20

25 Se adicionó *tert*-Butil 2-bromoetilcarbamato (0,71 g, 3,15 mmol) a una solución de *N*-bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina (INT 3, 0,4 g, 2,1 mmol) y DIPEA (0,73 ml, 4,2 mmol) en ACN (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta alcanzar TA. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y solución de NaHCO<sub>3</sub> sat acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente de DCM:MeOH de (100:0) a (70:30) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 60% de rendimiento).

25

30 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,84 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 334 (M+1).

**Intermediario 4A. *tert*-Butil 2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etilcarbamato**



35

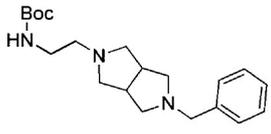
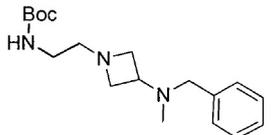
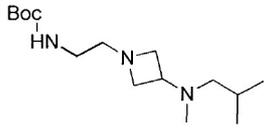
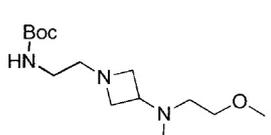
40 Se adicionó *tert*-Butil 2-bromoetilcarbamato (0,71 g, 3,15 mmol) a una solución de *N*-bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina (INT 3, 0,4 g, 2,1 mmol) y DIPEA (0,73 ml, 4,2 mmol) en ACN (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta alcanzar TA. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y solución de NaHCO<sub>3</sub> sat acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente de DCM:MeOH de (100:0) a (70:30) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 60% de rendimiento).

40

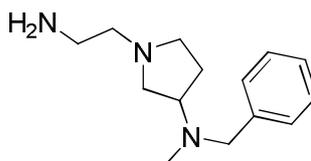
45 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,84 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 334 (M+1).

45

Este método se utilizó para la preparación de intermediarios 4B-4E utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
4B		tert-butil (2-(5-benzilhexahidro pirrolo[3,4-c]pi rrol-2(1H)-il)etil)carbamato	B	1,89	346
4C		tert-butil (2-(3-(bencil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)carbama to	A	1,75	320
4D		tert-butil (2-(3-(isobutil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)carba mato	A	1,75	286
4E		tert-butil (2-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)acetidin-1-il)etil)carbama to	A	1,36	302

**Intermediario 5A. 1-(2-Aminoetil)-N-bencil-N-metilpirrolidin-3-amina.**



5

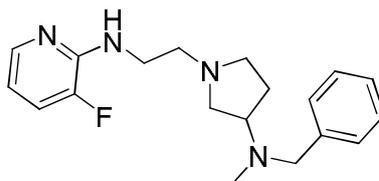
10 Sobre una suspensión de terc-Butil 2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etilcarbama to (INT 4, 0,42 g, 1,26 mmol) en DCM (6 ml), se adicionó TFA (2,36 ml, 30,86 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se concentró y se retiró. El residuo bruto se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml), se recogió hasta alcanzar pH 12 con 10% solución de NaOH acuoso y se extrajo con DCM (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como aceite (0,26 g, rendimiento 90%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1.12 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 234 (M+1).

15 Este método se utilizó para la preparación de intermediarios 5B-5E utilizando intermediarios 4B-4E como materiales de partida:

INT	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
5B		2-(5-bencilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanamina	A	1,17	246
5C		1-(2-aminoetil)-N-bencil-N-metilacetidin-3-amina	A	1,10	220
5D		1-(2-aminoetil)-N-isobutil-N-metilacetidin-3-amina	A	1,02	186
5E		1-(2-aminoetil)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetidin-3-amina	A	0,77	202

5 **Intermediario 6A. N-(2-(3-(Bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-3-fluoropiridin-2-amina.**

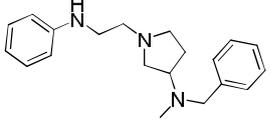
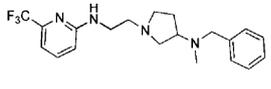
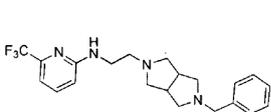
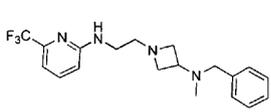
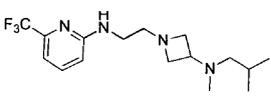
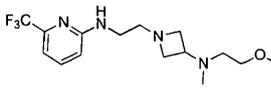


10 Se adicionaron 1-(2-aminoetil)-*NN*-bencil-*NN*-metilpirrolidin-3-amina (INT 5, 0,17 g, 0,73 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,067 g, 0,07 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,055 g, 0,087 mmol) y <sup>t</sup>BuOK (0,210 g, 2,19 mmol) a un tubo Raddley en nitrógeno y se disolvió en THF anhidro (15 ml). Se agregó 2-bromo-3-fluoropiridina (0,135 g, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante toda la noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc y solución de NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente de CH:AcOEt de (100:0) a (80:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,08 g, 34% de rendimiento).

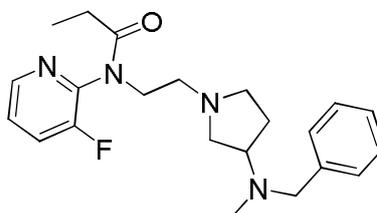
15 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,76 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 329 (M+1).

20 Este método se utilizó para la preparación del Intermediario 6B utilizando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)

6B		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metil-1-(2-(fenilamino)etil)pirrolidin-3-amina	A	2,05	310
6C		<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-6-(trifluorometil)piridina-2-amina	A	2,21	379
6D		<i>N</i> -(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-6-(trifluorometil)piridina-2-amina	A	2,21	391
6E		<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,07	365
6F		<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,11	331
6G		<i>N</i> -(2-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)acetidin-1-il)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	1,67	347

**Ejemplo 1.** *N*-(2-(3-(Bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-(3-fluoropiridin-2-il)propionamida.



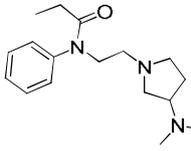
5

Se adicionó cloruro de propionilo (78,5  $\mu$ l, 0,616 mmol) a una solución de *N*-(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-3-fluoropiridin-2-amina (INT 6A, 0,08 g, 0,205 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (104,6  $\mu$ l, 0,82 mmol) en DCE (10 ml) en un vial de proceso bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de irradiación con microondas durante 60 min a 80°C, luego de lo cual se dejó alcanzar TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se agregó agua (10 ml). La fase acuosa se acidificó con 10% HCl y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 10% HCl y la fase acuosa se volvió alcalina con 20% NaOH mientras se enfriaba. Se agregó AcOEt (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,076 g, rendimiento 96%).

15

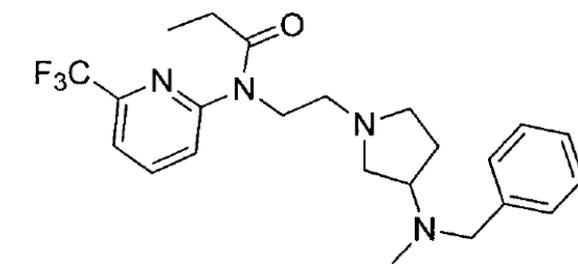
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,74 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 385 (M+1).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 2 utilizando materiales de partida adecuados:

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
2		<i>N</i> -(2-(3-(benzil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,01	366

5 Los dos enantiómeros del Ejemplo 2 se separaron mediante columna Chiralpak IC, tasa de flujo 11mL/min A: n-Heptano; B: (EtOH + 0,33% DEA) 90/10, TA para proporcionar los ejemplos 3 y 4.

**Ejemplo 5. *N*-(2-(3-(benzil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.**

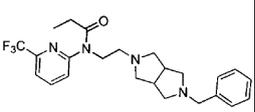


10 Se adicionó cloruro de propionilo (259  $\mu$ L, 2,97 mmol) a una solución de *N*-(2-(3-(benzil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (INT 6B, 375 mg, 0,99 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (690  $\mu$ L, 3,96 mmol) en tolueno (35 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se agregó HCl 2N (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 2 N HCl y la fase acuosa se volvió alcalina con 20% de solución NaOH acuosa, mientras se enfriaba. Se agregó AcOEt, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (340 mg, rendimiento 79%).

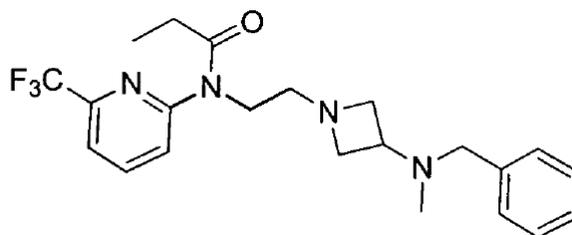
20 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,18 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 435 (M+1).

Los dos enantiómeros del ejemplo 5 se separaron por columna Chiralpak IC, tasa de flujo 11 ml/min A: n-Heptano; B: (EtOH + 0,33% DEA) 90/10, TA para proporcionar los ejemplos 6 y 7.

25 Este método de acilación se utilizó para la preparación del ejemplo 8, utilizando INT 6D como material de partida.

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
8		<i>N</i> -(2-(5-(benzilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)	A	2,18	448

**Ejemplo 9. *N*-(2-(3-(benzil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.**



5 Se adicionó anhídrido propanoico (178  $\mu$ l, 1,45 mmol) a una solución de *N*-(2-(3-(benzil(metil)amino)acetidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (INT 6E, 176 mg, 0,48 mmol) en piridina (7 ml) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzase TA y se agitó durante toda la noche. Luego, se retiraron volátiles en vacío y se extrajo el producto bruto en lavado de EtOAc con solución de NaHCO<sub>3</sub> sat acuoso. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea en sílice, gradiente DCM/MeOH de (100:0) a (85:15) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento 39%).

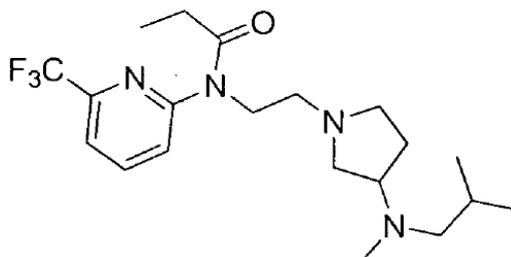
10 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,06 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 421 (M+1).

Este método de acilación se utilizó para la preparación de los ejemplos 10-11, utilizando INT 6F y 6G como materiales de partida.

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
10		<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,1	388
11		<i>N</i> -(2-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,66	404

15

**Ejemplo 12. *N*-(2-(3-(isobutil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.**



20 a) *N*-(2-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida  
Se disolvió *N*-(2-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (Ejemplo 5, 270 mg, 0,62 mmol) en MeOH (20 ml) y formato de amonio (176 mg, 2,80 mmol) y se agregó Pd (55 mg, 20%p). Se agitó la suspensión en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h a 65°C. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, se lavó con MeOH y se concentró, para dar el compuesto del título (186 mg, rendimiento 87%).

25

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,31 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 345 (m+1).

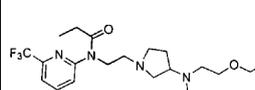
b) Compuesto del título

Se adicionó 1-bromo-2-metilpropano (125  $\mu$ L, 1,5 mmol) a una solución el compuesto obtenido en el paso anterior (99 mg, 0,28 mmol) y  $K_2CO_3$  (119 mg, 0,86 mmol) en ACN (12 ml). Se agitó la muestra de reacción a 70°C durante 48 h y luego se enfrió hasta TA. Se agregó AcOEt y solución de  $NaHCO_3$  sat acuoso y se separaron las fases. La capa orgánica se secó en  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (66 mg, rendimiento 57%).

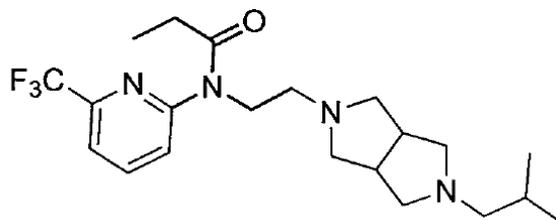
HPLC-MS (Método A): Ret, 2,06 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 401 (M+1).

Los dos enantiómeros del ejemplo 12 se separaron por columna Chiralpak IC, tasa de flujo 11 ml/min A: n-Heptano; B: (EtOH + 0,33% DEA) 90/10, TA para dar los ejemplos 13 y 14.

Este método y la posterior separación de HPLC quiral se utilizó para la preparación del ejemplo 15 y sus enantiómeros correspondientes ejemplos 16 y 17.

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
15		<i>N</i> -(2-(3-((2-etoxiethyl)(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	3,58	418

**Ejemplo 18.** *N*-(2-(5-isobutilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.



a) *N*-(2-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

Se disolvió *N*-(2-(5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (Ejemplo 8, 760 mg, 1,7 mmol) en DCE (10 ml) y se agregó clorocformato de cloroetilo (487 mg, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 h a 85°C. Luego, se retiraron volátiles en vacío y se agregó MeOH (8 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla bruta se concentró para dar el compuesto del título (174 mg, rendimiento 51%), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,36 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 357 (M+1).

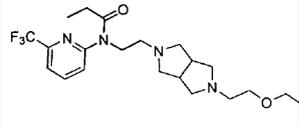
b) Compuesto del título

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el método descrito por el paso b del ejemplo 8.

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,99 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 414 (M+1).

Este método se utilizó para la preparación del ejemplo 19:

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
----	------------	----------------	--------	-----------	----------

19		<p><i>N</i>-(2-(5-(2- etoxietil)hexahidropirrololo[3 ,4-c]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)etil)-<i>N</i>- (6-trifluorometil)piridin-2- il)propionamida</p>	A	1,76	430
----	---	---	---	------	-----

**Tabla de los ejemplos con unión al receptor opioide  $\mu$  y al receptor  $\sigma_1$ :**

**Actividad biológica**

5

**Estudio farmacológico**

Ensayo de radioligando del receptor  $\sigma_1$  humano

10 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor  $\sigma_1$  humano, se utilizaron  
membranas HEK-293 transfectadas y [ $^3$ H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo  
se llevó a cabo con 7  $\mu$ g de una suspensión de las membranas y [ $^3$ H](+)-pentazocina 5 nM en ausencia o presencia  
de tampón o de Haloperidol 10  $\mu$ M para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de  
unión contuvo Tris-HCl 50 mM a un pH de 8. Las placas se incubaron a 37°C durante 120 minutos. Después del  
15 período 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 centelleo EcoScint.

20 Ensayo de radioligando del receptor opioide  $\mu$  humano

Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor opioide  $\mu$  humano, se utilizaron  
membranas de células CHO-K1 transfectadas y [ $^3$ H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. El  
ensayo se llevó a cabo con 20  $\mu$ g de una suspensión de las membranas y [ $^3$ H]-DAMGO 1 nM en ausencia o  
25 presencia de tampón o de Naloxona 10  $\mu$ M para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El  
tampón de unión contuvo Tris-HCl 50 mM y MgCl<sub>2</sub> 5 mM a un pH de 7.4. Las placas se incubaron a 27°C durante 60  
minutos. Después del período 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  
30 centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) utilizando un cóctel líquido de centelleo EcoScint.

Resultados:

35 Dado que esta invención tiene como propósito proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente  
relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  en una realización muy  
preferida se seleccionan compuestos que actúan como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  y  
especialmente compuestos que tienen una unión que se expresa como  $K_i$  que es preferiblemente < 1000 nM para  
ambos receptores, más preferiblemente < 500 nM, aun más preferiblemente < 100 nM.

40 Se adoptó la siguiente escala para representar la unión al receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  expresada como  $K_i$ :

+ Tanto  $K_{i-\mu}$  como  $K_{i-\sigma_1} \geq 500$  nM

++ Una  $K_i < 500$  nM mientras que la otra  $K_i$  es  $\geq 500$  nM

45

+++ Tanto  $K_{i-\mu}$  como  $K_{i-\sigma_1} < 500$  nM

++++ Tanto  $K_{i-\mu}$  como  $K_{i-\sigma_1} < 100$  nM

50 Todos los compuestos preparados en la presente solicitud exhiben unión al receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

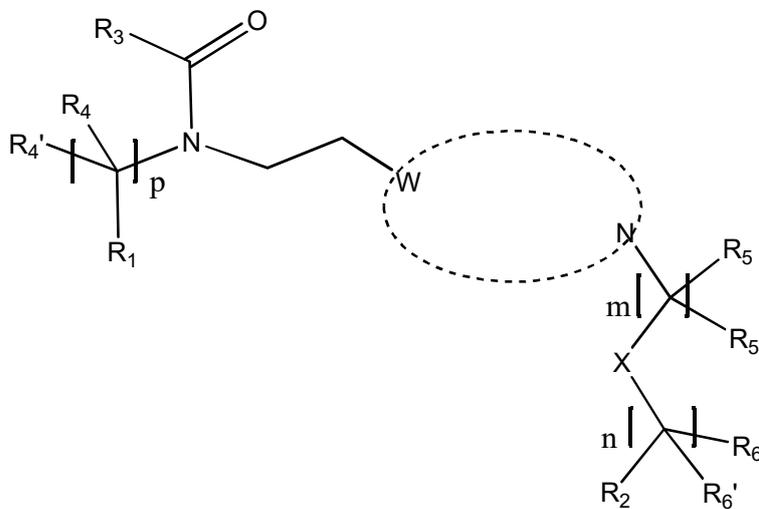
EJ	unión dual $\mu$ y $\sigma_1$
1	++

ES 2 760 625 T3

2	+++
3	++
4	+++
5	+
6	++
7	+++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	++
19	++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



(I)

en donde

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

X es un enlace, -C(R<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)-, C=O u -O-;

en donde R<sub>x</sub> se selecciona de halógeno, -OR<sub>8</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

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

R<sub>8</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

W es nitrógeno o carbono;

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

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R<sub>1</sub> si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de halógeno, -R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'', NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>', -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'', -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>', -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11</sub>'' y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>11</sub>;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R<sub>1</sub>, si está sustituido, también puede estar sustituido por  o =O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R<sub>1</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de -OR<sub>11</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>;

en donde R<sub>11</sub>, R<sub>11</sub>' y R<sub>11</sub>'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> no sustituido;

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

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

10  $R_3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_7R_7$  y  $-CH_2OR_7$ ;

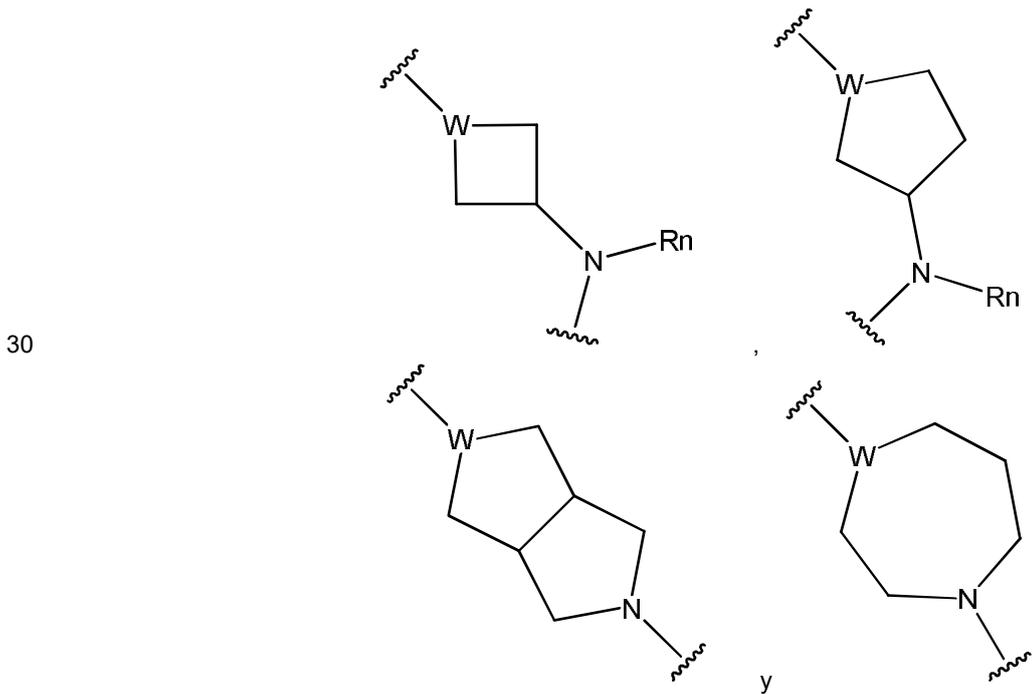
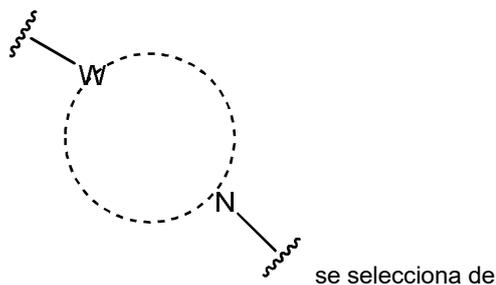
15 en donde  $R_7$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

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

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

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

25 y en donde



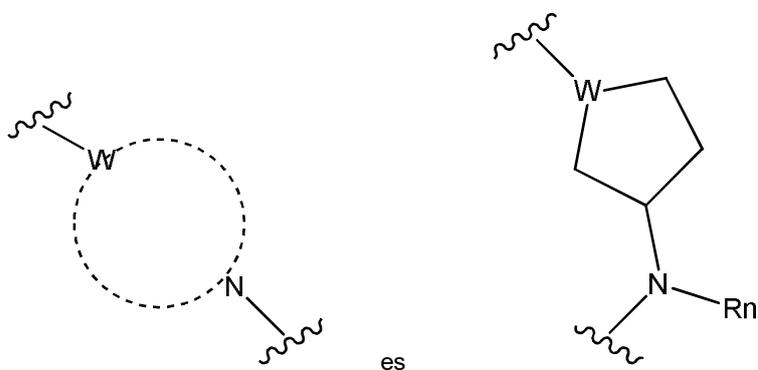
en donde  $R_n$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;

5 el alquilo, alqueno o alquino, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

10 en donde  $R_{13}$  y  $R_{13}'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido;

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

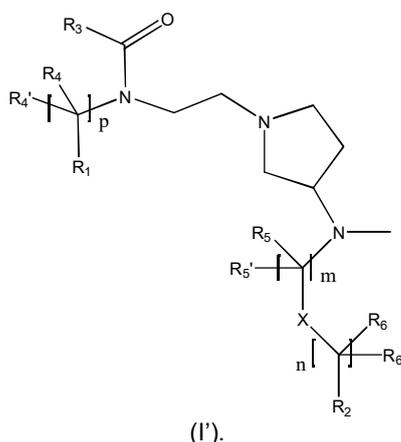
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde



20 W es nitrógeno o carbono; y  $R_n$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino  $C_{2-6}$  no sustituido; preferiblemente W es nitrógeno y  $R_n$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido.

3. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula general (I')

25



4. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en donde

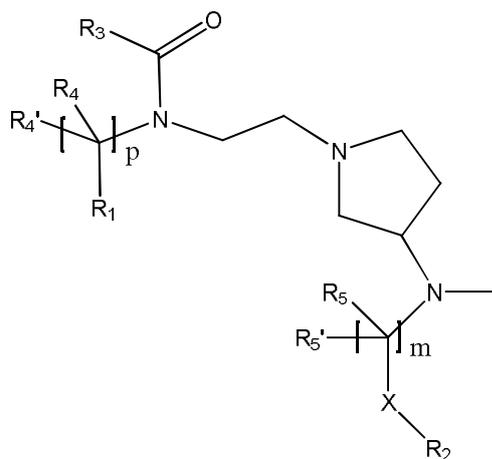
30 X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$  u  $-O-$ ; preferiblemente X es un enlace,  $C=O$  u  $-O-$ ; más preferiblemente X es un enlace; y/o

35 m es 1 o 2; preferiblemente m es 1; y/o

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

p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;

40 más preferiblemente es un compuesto de fórmula general (I<sup>2</sup>)



(I<sup>2</sup>)

5

en donde

X es un enlace,  $\text{C=O}$  u  $\text{-O-}$ ; más preferiblemente X es un enlace;

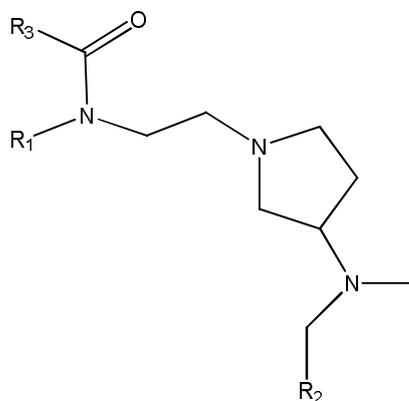
10

m es 1 o 2; preferiblemente m es 1; y

p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0;

15

más preferiblemente es un compuesto de fórmula general (I<sup>3</sup>)



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

20

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde

$\text{R}_1$  se selecciona de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente  $\text{R}_1$  se selecciona de arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente  $\text{R}_1$  es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida.

25

6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde

$\text{R}_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente  $\text{R}_2$  es arilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente  $\text{R}_2$  es fenilo sustituido o no sustituido.

30

35

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, -NR<sub>7</sub>R<sub>7'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>7'</sub>; preferiblemente R<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente etilo no sustituido.

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde

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

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde

R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, preferiblemente R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> ambos son hidrógeno.

10. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el compuesto se selecciona de

1	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
2	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
3	( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
4	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

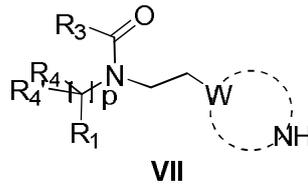
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o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

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el compuesto se selecciona de

5	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
6	Enantiómero de 5
7	Enantiómero de 5
8	<i>N</i> -(2-(5-bencilhexahidropirrol[3,4- <i>c</i> ]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida]
9	<i>N</i> -(2-(3-(bencil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamide
10	<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
11	<i>N</i> -(2-(3-((2-metoxietil)(metil)amino)acetidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
12	<i>N</i> -(2-(3-(isobutil(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.
13	Enantiómero de 12
14	Enantiómero de 12
15	<i>N</i> -(2-(3-((2-etoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
16	Enantiómero de 15
17	Enantiómero de 15
18	<i>N</i> -(2-(5-isobutilhexahidropirrol[3,4- <i>c</i> ]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
19	<i>N</i> -(2-(5-(2-etoxietil)hexahidropirrol[3,4- <i>c</i> ]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)etil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

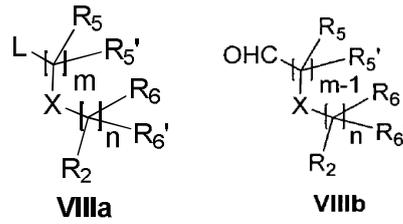
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o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

12. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII



con un compuesto de fórmula VIIIa a través de una reacción de alquilación o VIIIb a través de una reacción de aminación reductora

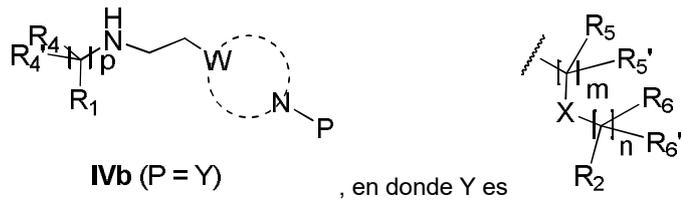
5



o

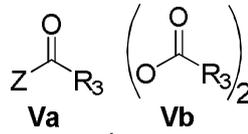
10

en donde dicho proceso comprende una acilación de un compuesto de fórmula IVb

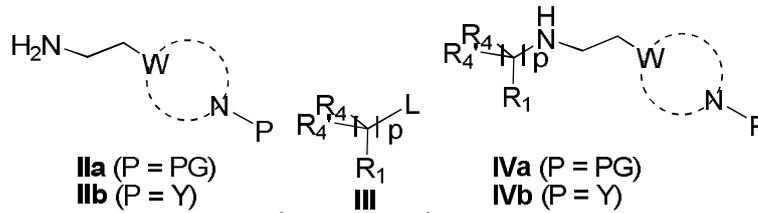


con un compuesto de fórmula Va o Vb

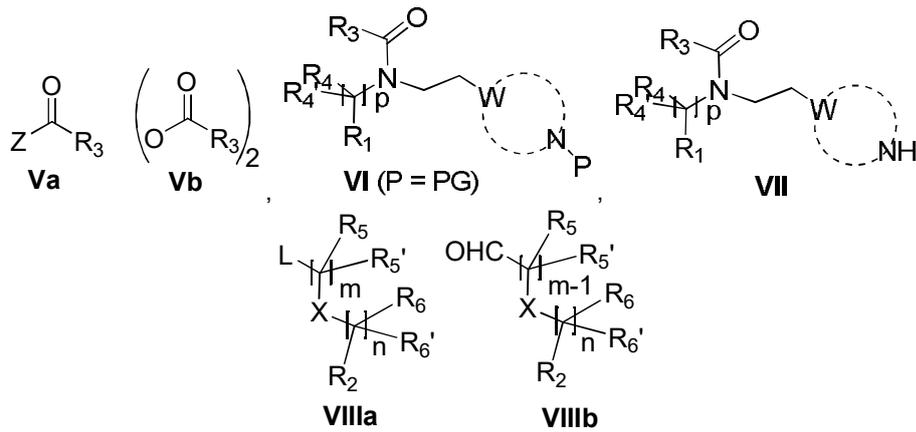
15



13. Uso de un compuesto de fórmula IIa, IIb, III, IVa, IVb, Va, Vb, VI, VII, VIIIa o VIIIb



20



para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 5
14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.
- 10 15. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
16. Compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor, especialmente de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al
- 15 cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.